

UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

**FRECUENCIA DE ANOMALÍAS DENTALES EN LA
HEMIARCADA NO AFECTADA DE SUJETOS CON LABIO
Y PALADAR HENDIDO UNILATERAL NO SINDRÓMICO**

Daniela Aguilar Meza

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Odontología, Posgrado de Ortodoncia
Bogotá, Colombia
2017

Frecuencia de anomalías dentales en la hemiarcada no afectada de sujetos con labio y paladar hendido unilateral no sindrómico

Daniela Aguilar Meza

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título de:

Especialista en Ortodoncia y Ortopedia Maxilar

Director:

Salomón Yezioro

Especialista en Ortodoncia y Ortopedia Maxilar

Codirector:

Herney Rengifo

Especialista en Ortodoncia y Ortopedia Maxilar

Magister en Epidemiología

Magister Salud Pública

Línea de Investigación:

Labio y paladar hendido

Grupo de Investigación:

Ortoactiv

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Odontología, Posgrado de Ortodoncia

Bogotá, Colombia

2017

Todos nuestros sueños pueden hacerse realidad si tenemos el coraje de perseguirlos
-Walt Disney

Agradecimientos

A Dios por iluminarme durante todo este proceso, por acompañarme en cada uno de mis pasos y por todas las bendiciones que me ha dado.

A mi esposo Alonso, por siempre apoyarme en todos mis proyectos e impulsarme a dar lo mejor de mí, por ser mi apoyo incondicional y estar conmigo en todo momento. Sos mi motivación.

A mis papas y hermanos por el amor y gran apoyo que me dieron a la distancia, me alentaron a seguir adelante para lograr uno de mis sueños, mi esfuerzo es inspirado en ustedes.

Al Dr. Salomón y Dr. Herney por compartir sus conocimientos y guiarme durante la realización de esta investigación.

Gracias a todos los que hacen parte del posgrado de Ortodoncia de la Universidad Nacional de Colombia, a cada docente que hizo parte de este proceso de formación y a mis compañeros que hicieron de esta experiencia algo inolvidable.

Resumen

Objetivo: Determinar la frecuencia y tipo de anomalías dentales presentes en la hemiarcada no afectada de sujetos con labio y paladar hendido unilateral no sindrómico (LPHU) y establecer su riesgo de presentación.

Metodología: Estudio observacional, analítico de casos y controles. Se utilizaron radiografías panorámicas de 336 niños, entre 6 y 12 años, 111 con LPHUNS y 225 controles. Se identificaron las siguientes anomalías dentales: agenesias, supernumerarios, microdoncia de incisivos laterales, taurodontismo, transposiciones, impactaciones y rotación de incisivos centrales. Se realizó un análisis bivariado utilizando pruebas χ^2 y Fischer. Para cálculos de OR se utilizó regresión logística lineal.

Resultados: El 48,6% de los niños con LPHU presentaron al menos una anomalía dental en la hemiarcada no afectada mientras que en el grupo control sólo el 36% presentó alguna anomalía. Las más frecuentes fueron agenesia de incisivos laterales maxilares y de segundos premolares maxilares mostrando diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0.00$). Sujetos con LPHU tuvieron casi 3 veces más riesgo de presentar anomalías dentales que los sujetos sanos ($OR= 2.9$; 95% IC (1.4-6.0), $p=0.002$)

Conclusiones: Se presentó una mayor prevalencia de anomalías dentales en la hemiarcada no afectada de sujetos con LPHU, siendo las más frecuentes las agenesias de incisivos laterales y segundos premolares. El riesgo de presentar anomalías dentales en la hemiarcada no afectada de sujetos con LPHU fue cerca de 3 veces mayor que la presentada por el grupo control.

Palabras clave: labio hendido, paladar hendido, anomalías dentarias, ortodoncia

Abstract

Objective: To determine the frequency and type of dental anomalies present in the non-cleft side of nonsyndromic unilateral cleft lip and palate subjects.

Methodology: Observational, analytical study of cases and controls. A total of 336 radiographic records of children between 6 and 12 years were evaluated for 111 cases and 225 controls. The following dental anomalies were identified: agenesis, supernumerary teeth, microdoncia, taurodontism, dental transposition, dental impaction and dental rotation. A bivariate analysis was performed using chi2 and Fischer tests. For OR calculations linear logistic regression was used.

Results: 48.6% of the children with unilateral cleft lip and palate (UCLP) had at least one dental anomaly in the non-cleft side, whereas in the control group only 36% presented it. The most frequent dental anomalies were agenesis of lateral maxillary incisors and agenesis of maxillary second premolars showing statistically significant differences between both groups ($p = 0.00$). Patients with UCLP were almost 3 times more likely to have dental anomalies than healthy subjects ($OR = 2.9$; 95% IC (1.4-6.0), $p = 0.002$).

Conclusions: There was a higher prevalence of dental anomalies in the non-cleft side of subjects with UCLP, being the most frequent the agenesis of lateral incisors and second premolars. The risk of presenting dental anomalies in the non-cleft side of subjects with UCLP was about 3 times greater than that presented by the control group.

Keywords: cleft lip and palate, dental anomalies, orthodontics, tooth abnormalities, nonsyndromic cleft lip and palate

Contenido

1. Introducción.....	IX
2. Justificación	1
3. Pregunta de investigación	2
4. Objetivos.....	2
4.1 Objetivo general.....	2
4.2 Objetivos específicos	2
5. Marco teórico.....	3
Capítulo 1. Aspectos generales de etiología y epidemiología mundial y local de labio y paladar hendido (LPH)	3
1.1 Desarrollo de la patogénesis	3
1.2 Epidemiología.....	5
1.3 Etiología.....	6
Capítulo 2. Etiología de las anomalías dentales en sujetos sanos y sujetos con labio y paladar hendido	8
2.1 Anomalías dentales en sujetos con LPH y sujetos sanos.....	10
Capítulo 3. Anomalías dentales frecuentes en sujetos con labio y paladar hendido (LPH)	12
3.1 Agenesia	13
3.2 Microdoncia	14
3.3 Dientes supernumerarios	15
3.4 Taurodontismo	16
3.5 Transposición dental	17
3.6 Impactación dental.....	18
Capítulo 4. Asociaciones entre anomalías dentales.....	19
6. Diseño metodológico	20
7. Resultados.....	26
8. Discusión	31
9. Conclusiones.....	34
10. Bibliografía.....	34

Lista de figuras

FIGURA 1. Hendiduras orofaciales no sindrómicas	3
FIGURA 2. Desarrollo del labio y el paladar	5

Lista de tablas

Tabla 1. Cálculos del tamaño de la muestra.....	21
Tabla 2. Distribución por edad de la muestra	22
Tabla 3. Definición operacional de las variables	22
Tabla 4. Distribución de sujetos de acuerdo al género y tipo de hendidura	26
Tabla 5. Distribución por tipo y frecuencia de anomalías dentales en hemiarcada izquierda de sujetos con labio y paladar hendido unilateral derecho (LPHUD) y grupo control	27
Tabla 6. Distribución por tipo y frecuencia de anomalías dentales en hemiarcada derecha de sujetos con labio y paladar hendido unilateral izquierdo (LPHUI) y grupo control	28
Tabla 7. Odds Ratios para anomalías dentales agrupadas o totalidad de anomalías	29
Tabla 8. Odds Ratios para anomalías dentales en LPHUD	30
Tabla 9. Odds Ratios para anomalías dentales en LPHUI	30

Lista de gráficas

Gráfica 1. Ajuste para Fleiss de cálculo de tamaño de muestra	22
Gráfica 2. Tipos y frecuencias de anomalías dentales en hemiarcada no afectada de sujetos con labio y paladar hendido unilateral.....	27
Gráfica 3. Tipos y frecuencias de anomalías dentales en hemiarcada no afectada de sujetos con labio y paladar hendido unilateral y grupo control	29
Gráfica 4. Forest plot para LPHUD-LPHUI y el lado no afectado.....	30

1. Introducción

Las hendiduras del labio y paladar (LPH) son las malformaciones congénitas cráneo faciales más frecuentes (1) conformando aproximadamente el 65% de las que afectan la cabeza y cuello (2). Estas anomalías reflejan una falla de los mecanismos relacionados con el desarrollo embriológico de la cara y los procesos palatinos (3). Se ha sugerido que la mutación en los genes FGFR1, FGF8, BMP4 y MSX1 (4) involucrados en la formación de la hendidura palatina, producen alteraciones en varios tejidos corporales incluida la lámina dental, motivo por el cual los sujetos afectados por LPH presentan una alta incidencia de anomalías dentales de número, tamaño forma y posición (5–9) como: agenesias, microdoncia, supernumerarios, morfología anormal de la corona, taurodontismo (2), retardo en el desarrollo dental y erupción ectópica de otros dientes (10). La falla en la fusión de las prominencias nasales mediales y maxilares durante la formación primaria del paladar parece resultar en un mesénquima circundante insuficiente, afectándose el suministro sanguíneo en la zona, así como los procesos de señalización molecular que ocurren en la lámina dental y por tanto la formación de los gérmenes dentales (11). Al mismo tiempo, la hendidura daría lugar a una extensión de la lámina dental, que originarían dientes “extra” y/o supernumerarios (11). Si el germen dental remanente resultase defectuoso o incapaz de desarrollarse, podría generarse una microdoncia o una agenesia dental (12). Adicionalmente, se ha reportado en la literatura que la presencia de anomalías dentales está regulada genéticamente, representando marcadores clínicos para definir subfenotipos de hendiduras orales. Por lo tanto, es posible que estos factores genéticos comunes contribuyan o se asocien hendiduras orales y anomalías dentales (7). Los genes MSX1 y PAX9 juegan un papel importante en el desarrollo craneofacial, la palatogénesis y la formación dental (13), por tanto, una alteración en estos genes generarían una falla en el desarrollo del germen dental tanto adentro como afuera de la hendidura (14).

Otros autores consideran que las anomalías dentales son consecuencia de eventos postnatales como las tempranas intervenciones quirúrgicas practicadas a estos pacientes como la queilorrafia y palatorrafia (11,15,16). Considerando que el periodo en que se lleva a cabo la reparación quirúrgica del labio y del paladar secundario (3-6 meses queilorrafia y 9-12 meses la palatorrafia) (17) y la formación de los incisivos maxilares permanentes están estrechamente relacionados en términos de tiempo y posición anatómica, la

manipulación quirúrgica y la cicatrización de los tejidos podrían afectar el adecuado desarrollo de los dientes vecinos a la hendidura (11).

Aunque los mecanismos moleculares involucrados con anomalías dentales no son del todo conocidos, en comparación con la población general, los sujetos con hendiduras no sindrómicas presentan una mayor prevalencia de éstas, tanto dentro como fuera del área de la hendidura (11). La mayoría de los estudios que se encuentran en la literatura han investigado la presencia de anomalías dentales en la hemiarcada afectada por la hendidura, comparando el lado afectado con el no afectado en un mismo paciente y contrastando esta prevalencia con un grupo control (Ribeiro 2003, Akcam 2010, Lekkas 2000, Pegelow 2011, Tortora 2008, De Lima 2012). Se han reportado también disturbios genéticos asociados con agenesias dentales fuera del área de la hendidura (14), pero a nuestro conocimiento son pocos. Por lo tanto, es relevante buscar evidencia que permita evidenciar una regulación genética que podría representar un sub fenotipo de hendiduras orales.

Adicionalmente, las investigaciones epidemiológicas relacionadas con anomalías dentales reportadas en Colombia son insuficientes y el *IV estudio nacional de salud bucal* (ENSAB IV) no las consideró (18).

2. Justificación

El presente estudio se orientó en encontrar evidencia de presencia de anomalías dentales en la hemiarcada no afectada de sujetos con labio y paladar hendido unilateral no sindrómico lo que podría representar un sub fenotipo de hendiduras orales que evidenciaría una regulación genética.

El entendimiento de la fisiopatología de las anomalías dentales y el conocimiento de la asociación encontrada entre estas anomalías es indispensable para un correcto manejo interdisciplinario de las secuelas generadas por estas en los niños afectados. Las asociaciones entre diferentes anomalías dentales son de relevancia clínica, ya que el diagnóstico de una podría alertar al clínico acerca del riesgo de presencia de otras (19). De otra parte, esta investigación podría proveer evidencia adicional que soporte las teorías del control genético en el desarrollo dental y podrían ayudar a clarificar el origen de las anomalías dentales en el lado no afectado por hendiduras, considerando que no está completamente dilucidado si la presencia de anomalías dentales en el lado no afectado por hendiduras son consecuencia de alteraciones estructurales relacionadas con la presencia de estas hendiduras o expresiones fenotípicas asociadas con labio y paladar hendido.

Disponer de esta información es relevante en la definición de un plan integral de tratamiento odontológico, debido a que la presencia de anomalías dentales genera en los pacientes afectados alteraciones estéticas, funcionales y periodontales; causa colapso de los arcos dentales y conlleva problemas sicosociales que demandan importantes recursos económicos del sistema de salud.

3. Pregunta de investigación

¿Existen diferencias en la frecuencia y tipo de anomalías dentales en la hemiarcada no afectada de sujetos con labio y paladar hendido unilateral no sindrómico y sujetos sin alteraciones craneofaciales?

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Determinar la frecuencia y tipo de anomalías dentales presentes en la hemiarcada no afectada de sujetos con labio y paladar hendido unilateral no sindrómico (LPHU)

4.2 Objetivos específicos

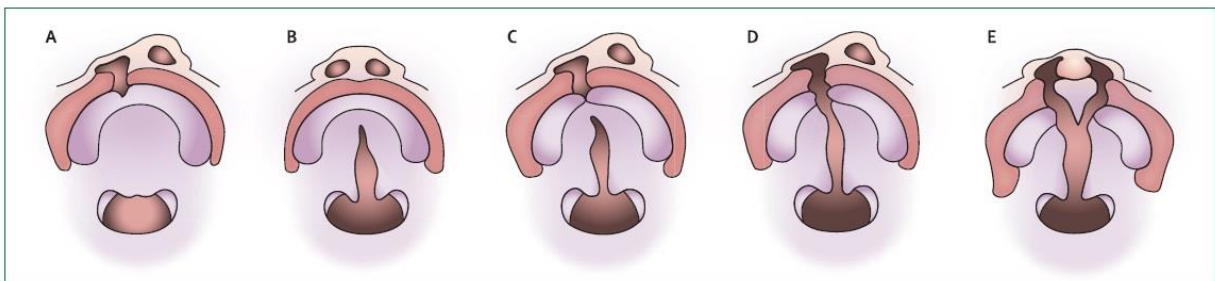
1. Describir los tipos de anomalías dentales presentes en la hemiarcada no afectada de sujetos con LPHU
2. Establecer la frecuencia de anomalías dentales en la hemiarcada no afectada de sujetos con LPHU
3. Contrastar los tipos y frecuencia de anomalías dentales presentes en la hemiarcada no afectada de sujetos con LPHU con las de sujetos sin alteraciones craneofaciales
4. Establecer el riesgo de presentación de anomalías dentales en sujetos con LPHU

5. Marco teórico

Capítulo 1. Aspectos generales de etiología y epidemiología mundial y local de labio y paladar hendido (LPH)

El labio y paladar hendido no sindrómico, el cual incluye labio hendido, labio y paladar hendido y paladar hendido aislado, comprende una serie de trastornos que afectan los labios y la cavidad oral (figura 1). El labio y paladar hendido se encuentra dentro de las malformaciones congénitas craneofaciales más frecuente (1) y constituye aproximadamente el 65% de las malformaciones que afectan la cabeza y cuello (2). Esta condición refleja una falla en el mecanismo normal durante el desarrollo embriológico de la cara y los procesos palatinos (3).

FIGURA 1. Hendiduras orofaciales no sindrómicas



Tomado de Peter Mossey. Cleft lip and palate, 2009. (A) Fisura de labio y alveolo. (B) Paladar hendido. (C) Labio y paladar hendido unilateral incompleto. (D) Labio y paladar hendido unilateral completo. (E) Labio y paladar hendido bilateral completo.

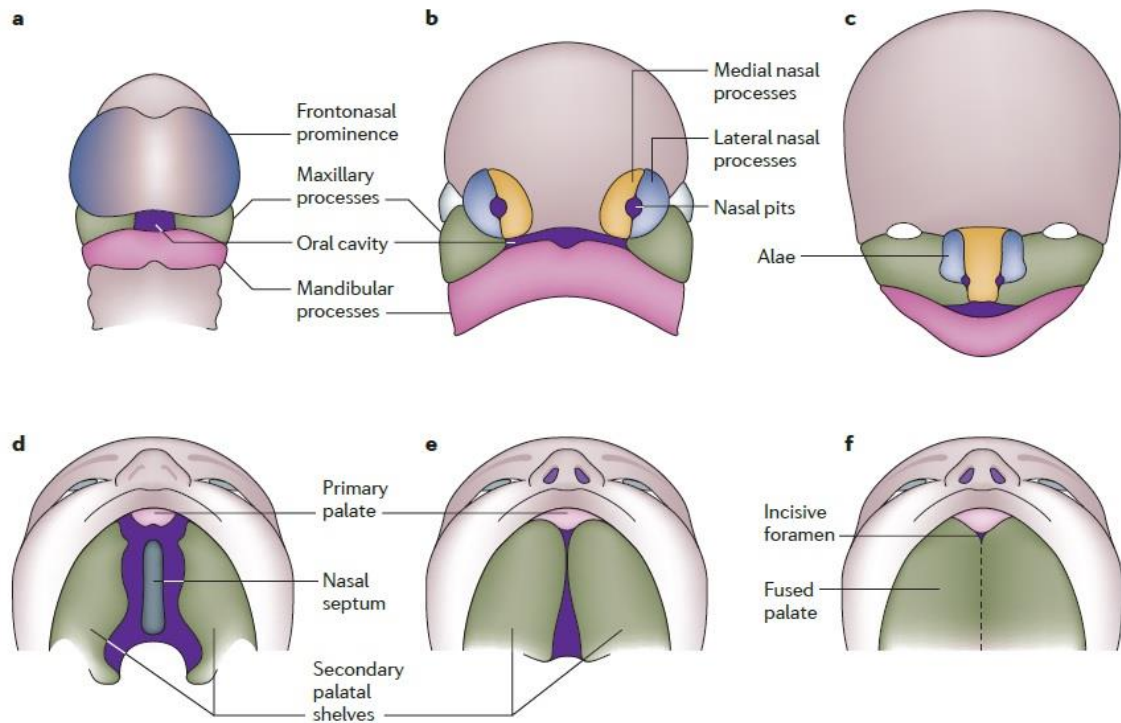
1.1 Desarrollo de la patogénesis

El desarrollo del labio y el paladar implica una serie de eventos complejos que requieren una estrecha coordinación entre migración celular, crecimiento, diferenciación y apoptosis(15). Las células de la cresta neural, que se derivan de los pliegues neurales, migran a través del tejido mesenquimal hacia la región craneofacial en desarrollo donde, a la cuarta semana de desarrollo embrionario humano, participan en la formación de la prominencia frontonasal, los procesos maxilares y procesos mandibulares, que rodean a la

cavidad oral primitiva. La formación de las plácodas nasales (engrosamiento ectodérmico) al final de la cuarta semana de la embriogénesis divide la porción inferior de la prominencia frontonasal en procesos nasales mediales y procesos nasales laterales. Al final de la sexta semana de desarrollo, la fusión de los procesos nasales mediales entre sí con los procesos maxilares de cada lado conduce a la formación del labio superior y del paladar primario (15).

Inmediatamente antes de completar estos procesos, el proceso nasal lateral tiene un pico de división celular que lo hace susceptible a injurias teratogénicas y cualquier perturbación en el crecimiento en este momento crítico puede conducir al fallo del mecanismo de cierre. El primer signo que se manifiesta de desarrollo del paladar secundario ocurre durante la sexta semana de embriogénesis con la formación de las crestas palatinas en las prominencias maxilares, que inicialmente crecen en sentido vertical por los lados de la lengua en desarrollo. Durante la séptima semana de desarrollo, las crestas palatinas se elevan a una posición horizontal por encima de la lengua, entran en contacto y se fusionan para formar el epitelio del borde medial, que posteriormente se degenera para permitir la continuidad mesenquimal a través del paladar. El mesénquima palatino luego se diferencia en elementos óseos y musculares que se correlacionan con la posición del paladar duro y blando, respectivamente. Además de unirse en la línea media, el paladar secundario se une al paladar primario y al septum nasal. Estos procesos de fusión están completos en la décima semana de embriogénesis. El desarrollo del paladar secundario de los mamíferos divide el espacio oronasal en cavidades orales y nasales separadas (15). En la figura 2 se ilustra el desarrollo del labio y el paladar.

FIGURA 2. Desarrollo del labio y el paladar



Tomado de Michael Dixon. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences, 2011. (a) Desarrollo de la prominencia frontonasal, procesos maxilares y procesos mandibulares alrededor de la cavidad oral primitiva a la cuarta semana de desarrollo embriológico. (b) A la quinta semana, las fosas nasales se han formado, lo que lleva a la formación de los procesos nasales mediales y laterales. (c) Sexta semana, proceso nasal medial se ha fusionado con el proceso maxilar para formar el labio superior y paladar primario. Proceso nasal lateral forma el ala nasal. Procesos mandibulares se fusionan para formar la mandíbula. (d) Paladar secundario se desarrolla como crecimiento bilateral de los procesos maxilares, los cuales crecen verticalmente al lado de la lengua. (e) Crestas palatinas se elevan por encima de la lengua y se fusionan. (f) Fusión de las crestas palatinas dividen el espacio oronasal.

1.2 Epidemiología

La prevalencia de las hendiduras orofaciales varía según el origen geográfico y étnico (3). En los Estados Unidos, la Red Nacional de Prevención de Defectos del Nacimiento para el año 2007 al 2011 reportaron una prevalencia estimada de hendiduras orofaciales (labio fisurado solo, paladar hendido solo y labio y paladar hendido) de 14,5 por 10.000 nacidos vivos es decir, 1 de cada 690 nacimientos. La prevalencia de labio fisurado fue de 3,1/

10.000 nacidos vivos , la de labio y paladar hendido de 5,6 por 10.000 nacidos vivos y la prevalencia de paladar hendido de 5,9 por 10.000 nacidos vivos (20). Así, entre los recién nacidos con labio fisurado, aproximadamente un tercio tiene labio fisurado solo y dos tercios tienen labio y paladar hendido. La raza y etnicidad son factores que afectan la prevalencia de las hendiduras orofaciales. La prevalencia fue menor en los negros americanos en donde se reportan datos de 1 en 2500 nacidos vivos y mayor en indios americanos o nativos de Alaska (1 en 500 nacidos vivos), reportándose un nivel intermedio en otros grupos como los blancos, hispanos, asiáticos, poblaciones europeas y habitantes de las islas del Pacífico (20), los cuales reportan una prevalencia de 1 en 1000 nacimientos. La población de Columbia Británica, Canadá tiene la prevalencia más alta de nacimientos reportados con hendiduras orofaciales en el mundo, alrededor de 30 por cada 10.000 nacimientos (21). Estas observaciones sugieren que la contribución relativa de los genes de susceptibilidad individual puede variar en diferentes poblaciones. La frecuencia de LPH también difiere según el sexo y ubicación: hay una proporción hombre/mujer 2:1 para las hendiduras que implican el labio con o sin paladar hendido y aproximadamente una relación 1:2 hombre/mujer para las hendiduras del paladar solamente y una relación 2:1 lado izquierdo/lado derecho entre los casos de labio y paladar hendido unilateral (15).

Prevalencia de labio y paladar hendido en población en Colombia

Según el ENSAB IV, del 2013-2014, en Colombia se reporta una prevalencia de labio y paladar hendido de 0.07%, mientras que los individuos que presentan hendidura labial aislada representan un 0.10% siendo mayor en mujeres (0.17%) que en hombres (0.03%). En la ciudad de Bogotá se reportó la mayor prevalencia de hendidura labial aislada con un 0.27%. En cuanto a lo reportado sobre paladar hendido, la prevalencia fue de 0.09% del total de la población incluida en el estudio ENSAB IV, siendo más frecuente en mujeres (0.13%) que en hombres (0.04%) y así mismo Bogotá reportó una prevalencia de 0.21% (18).

1.3 Etiología

LPH es etiológicamente heterogéneo y esto tiene implicaciones cruciales para entender la biología del desarrollo facial, cómo interactúan los riesgos ambientales con factores

genéticos y cómo incorporar las variables etiológicas conocidas para mejorar la atención clínica. Las formas más comunes de LPH involucran una interrupción de los tejidos por arriba del labio, extendiéndose hasta la nariz y/o el paladar ya sea suave o duro. Fogh-Andersen y Fraser en 1955, observaron que las hendiduras que implicaban las estructuras anteriores (labio y paladar primario) podían separarse por razones genéticas y embriológicas de aquellas que implicaban sólo el paladar secundario (22). Aunque hay muchas alteraciones que afectan al complejo craneofacial, la gran mayoría involucra solamente el labio superior y / o paladar. Además, aproximadamente el 70% de los casos de LPH ocurren como entidades aisladas sin otras alteraciones estructurales cognitivas o craneofaciales aparentes; a esto se le conoce comúnmente “LPH no sindrómico aislado” (4).

Los factores de riesgo ambientales juegan un papel importante en el desarrollo de labio y paladar hendido, dentro de los cuales se pueden mencionar: la exposición materna al humo del tabaco, alcohol, infección viral, drogas o medicamentos y teratógenos en el lugar de trabajo y en el hogar así como una mala nutrición durante en el embarazo (23,24).

El tabaquismo materno durante el embarazo se ha vinculado de forma consistente con el aumento del riesgo de fisura labial con o sin paladar hendido y fisura palatina sola con un riesgo atribuible a la población de hasta el 20% (25). El consumo de alcohol durante el embarazo causa el síndrome de alcoholismo fetal; sin embargo, el papel del alcohol en las hendiduras orofaciales aisladas es incierto (26). La exposición materna a disolventes orgánicos y la exposición de los padres a productos químicos agrícolas se han asociado de manera inconsistente con el labio y paladar hendido (27).

Los fármacos anticonvulsivos, especialmente el diazepam, la fenitoína y el fenobarbital aumentan el riesgo de estas anomalías (28). Los factores de transcripción reguladores del interferón se activan después de una infección viral por lo tanto la asociación de IRF6 con hendiduras palatinas plantea la posibilidad de que la infección viral en el primer trimestre del embarazo pueda aumentar el riesgo de hendidura (29). Se ha reportado una asociación entre el consumo de corticoesteroides durante el embarazo y presencia de hendiduras orofaciales (30). También el uso de suplementos multivitamínicos durante el embarazo se ha vinculado a una disminución del riesgo de hendiduras orofaciales en un 25% (26).

Capítulo 2. Etiología de las anomalías dentales en sujetos sanos y sujetos con labio y paladar hendido

El desarrollo craneofacial es un proceso controlado genéticamente en donde las deficiencias o interferencias del proceso normal de desarrollo generan malformaciones craneofaciales. Etiológicamente, el labio y paladar hendido presenta un patrón de herencia multifactorial con interacciones de factores genéticos y ambientales que pueden interferir con la señalización y expresión molecular y, por consiguiente, tienen un papel importante en el desarrollo de hendiduras (6). Al igual que el desarrollo craneofacial, la formación dental también ocurre como consecuencia de interacciones complejas en los tejidos embrionarios, lo cual requiere una regulación precisa y exacta de los movimientos celulares. En particular, las anomalías dentales pueden desarrollarse cuando se producen interferencias en los procesos de señalización o expresión de genes durante el desarrollo craneofacial. Debido a que mecanismos similares desarrollan los dientes, labios y el paladar, podría existir una relación estrecha entre la presencia de hendiduras labio palatinas y anomalías dentales (7,31).

Las anomalías dentales son generadas por interacciones multifactoriales complejas entre factores genéticos y ambientales durante el proceso de desarrollo dental. El desarrollo dental es multinivel ya que implica interacciones moleculares y celulares que tienen resultados macroscópicos, es multidimensional ya que implica un desarrollo en las tres dimensiones del espacio y una cuarta dimensión del tiempo y es progresivo a lo largo del tiempo (32). Es un proceso complejo que engloba una serie de interacciones epitelio-mesenquimales que involucran la acción de factores de crecimiento, factores de transcripción y receptores de señales (33). La disrupción entre el equilibrio de los genes reguladores del desarrollo, actuando como activadores o inhibidores, resultan en anomalías dentales, debido a esto, el desarrollo de los gérmenes dentales es una etapa crítica en la cual si fallan estas interacciones genéticas, el germen no se desarrollará o sufrirá apoptosis (32). La relación entre el desarrollo dental y las anomalías de número, tamaño y forma de los dientes en los estudios humanos reflejan patrones similares reportados en estudios en ratones sobre la señalización de la interacción epitelio-mesenquimal durante la iniciación del germen dental y la morfogénesis.

Dentro de los factores ambientales asociados a defectos del desarrollo dental se pueden mencionar: ingesta de químicos (fluoruros, tetraciclinas, talidomida), hipocalcemia neonatal,

deficiencia de vitamina D, bilirrubinemia, trastornos tiroideos, diabetes materna, asfixia neonatal, infecciones severas y desordenes metabólicos (32,34). El defecto dental resultante no es específico de la injuria medioambiental pero depende del tiempo, la gravedad y la duración de la injuria, la etapa de desarrollo de la dentición y la susceptibilidad del huésped ya que el mismo factor ambiental da lugar a diferentes respuestas en diferentes individuos (32). También eventos epigenéticos relacionados con la disposición espacial de las células y el tiempo en que ocurre la señalización genética pueden explicar las diferencias en el número, tamaño y forma dental en gemelos monocigóticos (34).

Dentro de las anomalías de número se puede mencionar la agenesia dental. Esta es la anomalía del desarrollo más frecuente en la dentición humana, la cual ocurre aproximadamente en un cuarto de la población mundial (19). La etiología de la agenesia dental es multifactorial en donde se ven involucrados factores genéticos y ambientales. Entre los factores genéticos, se han identificado genes que se expresan durante la odontogénesis como los MSX1, PAX9 (13,31,33,35–37), AXIN2, EDA, SPRY2, SPRY4, TGFA y WNT10A cuya mutación están involucrados en algunas formas de agenesia dental (38,39). Estudios moleculares sobre la odontogénesis utilizando los dientes de ratones como un biomodelo, han mostrado que el desarrollo dental se lleva a cabo bajo estricto control genético, lo que determina la posición, número, tamaño y forma dental (40). Más de 200 genes están involucrados en la odontogénesis en ratones y se ha evidenciado que mutaciones en algunos de estos genes pueden causar una detención en el desarrollo dental (36). A la fecha, la forma no sindrómica de agenesia dental se ha asociado a una mutación particularmente de los genes MSX1 y PAX9. Los factores de transcripción producto de estos genes son los responsables de la interacción de los tejidos dentales y son esenciales para el establecimiento del potencial odontogénico del mesénquima (36). En embriones de ratones, la eliminación de Msx1 y Pax9, produce una alteración en la odontogénesis, lo que sugiere que la expresión de estos genes es crítica para el desarrollo de la dentición (36).

Dentro de los factores asociados a la agenesia dental en sujetos con LPH, dentro o fuera de la hendidura, se menciona la presencia de alteraciones en el desarrollo del proceso alveolar durante la embriogénesis (41) y posibles iatrogenias durante la intervención quirúrgica en el área de la fisura (42). Estas intervenciones quirúrgicas, como la queilorrafia y la palatorrafia, practicadas en pacientes con labio y paladar hendido en las fases iniciales de la formación dental, son responsables de la agenesia dental en el área de la hendidura, mientras que la agenesia fuera de ésta parece relacionarse con factores genéticos o regulación génica. Algunos factores ambientales relacionados con la agenesia dental son

el trauma en la región dental (10), quimioterapia y/o radioterapia (16) e ingesta de medicamentos (43).

2.1 Anomalías dentales en sujetos con LPH y sujetos sanos

Los sujetos con labio y paladar hendido no sindrómico presentan un alto riesgo de incidencia de anomalías dentales si se compara con la población general; debido a esto, evaluar el riesgo de anomalías dentales es útil para discernir la relación entre la predisposición genética a la hendidura y las anomalías dentales (11). Una comprensión clara de estas relaciones podría proveer información importante sobre si las anomalías dentales en los casos afectados son causadas por mecanismos genéticos asociados a la hendidura, desarrollarse como una consecuencia física de la hendidura o son un efecto secundario de las reparaciones quirúrgicas (11).

Existen dos teorías reportadas en la literatura que buscan explicar el factor etiológico de las anomalías dentales en la hemiarcada no afectada por la hendidura en sujetos con LPHU. Una de ellas se le atribuye a un factor ambiental. Esta teoría es la que se reporta con mayor frecuencia en los diferentes estudios. Para entender cómo la cirugía de cierre del paladar puede dañar los gérmenes de los dientes permanentes, es necesario comprender la forma en que se desarrollan estos dientes y considerar la relación anatómica entre los folículos dentales y la mucosa palatina en el momento en que se realiza la operación de cierre del paladar duro (42). La reparación primaria del labio y paladar hendido, puede afectar el desarrollo dental tanto dentro como fuera de la hendidura en el maxilar superior, ya que durante la cirugía los colgajos se elevan desde ambos lados de la cavidad oral para reparar una hendidura labial o hendidura palatina unilateral (44), esto puede explicar la presencia de anomalías dentales en la hemiarcada no afectada de sujetos con labio y paladar hendido unilateral. Lekkas (2000) refiere que “el daño a los gérmenes de los dientes permanentes antes de la calcificación, durante la cirugía de paladar duro, es una explicación más plausible para la ausencia de dientes fuera del área de la hendidura” (42).

El período crítico para la destrucción del germen de los dientes permanentes, especialmente los premolares, durante la operación para el cierre del paladar duro es aproximadamente entre 10 meses y 2 años y medio después del nacimiento; es decir, después de la perforación del hueso alveolar ocasionada por los dientes deciduos en erupción y antes de que los folículos dentales de los dientes permanentes hayan

“retrocedido” en el hueso alveolar en crecimiento y, por lo tanto, sean menos susceptibles al cambio (42). Por esta razón, la agenesia de los segundos premolares se atribuye a que debido que las coronas de los premolares no han presentado calcificación en la etapa de la reparación primaria, el cirujano no está alerta de la presencia de estos gérmenes dentales y por lo tanto son más susceptibles a la injuria (42).

Para determinar si existe un componente genético que esté relacionado con la presencia de anomalías dentales afuera de la hendidura, Howe (2015) en su estudio no encontró diferencias estadísticamente significativas en la presencia de anomalías dentales cuando comparó los padres y hermanos no afectados de sujetos con LPHU con un grupo de sujetos sanos. Por lo que los resultados sugirieron que la mayoría de las familias afectadas no tienen mayor riesgo genético de presentar anomalías dentales que la población general.

Por lo que se concluye que las anomalías dentales comúnmente asociadas con la hendidura han surgido como resultado indirecto de la hendidura y no como una expresión de factores genéticos responsables de la hendidura (11). Otra explicación sugiere que si las anomalías dentales son causadas por los mismos factores genéticos que son responsables de la hendidura misma, es posible que estos genes se expresen sólo cuando los genes responsables de la hendidura se están expresando (45).

En el estudio de De Lima (2012) cuando se compararon los casos y los controles, se observó que los individuos nacidos con hendiduras presentaban más anomalías dentales fuera del área de la hendidura que los individuos sanos.

Cuando se analizó la distribución de las anomalías dentales en el maxilar en el lado opuesto a la hendidura por tipo de diente, el incisivo lateral derecho, el incisivo lateral izquierdo y el segundo premolar izquierdo en el grupo de hendidura mostraron mayor ocurrencia de agenesia, en comparación con el grupo control. De seis dientes con microdoncia en el grupo de hendidura, cinco estaban presentes en sujetos con labio y paladar hendido unilateral, todos afectando los incisivos superiores en el lado opuesto a la hendidura.

Pegellow (2011) reportó en su estudio una prevalencia de agenesia de incisivos laterales maxilares en 3.1% de la muestra en el lado opuesto a la hendidura. Ribeiro (2003) reportó que la agenesia en el lado no afectado por la hendidura ocurrió en 15.7% de la muestra. El diente ausente más frecuente fue el segundo premolar maxilar seguido por el segundo premolar mandibular, el primer premolar maxilar y el primer premolar mandibular.

Capítulo 3. Anomalías dentales frecuentes en sujetos con labio y paladar hendido (LPH)

El desarrollo de los gérmenes dentales y la presencia de hendiduras labio palatinas tienen una relación embriológica cercana en términos de tiempo y posición anatómica (46) por lo que se ha reportado la presencia de anomalías dentales asociadas a varias formas de fisuras labiales y hendiduras palatinas o ambas (7). Los sujetos nacidos con hendiduras labio palatinas presentan una mayor frecuencia de alteraciones dentales en comparación con individuos sanos (5–9) y la severidad de las anomalías está íntimamente relacionada con la severidad de la hendidura (2). Estas anomalías usualmente aparecen juntas en un mismo sujeto ya que se ha sugerido que los genes involucrados en la formación de la hendidura palatina producen alteraciones en muchos tejidos del cuerpo y por lo tanto también podrían afectar la lámina dental (2), por lo que pacientes que han nacido con hendiduras palatinas tienen una alta incidencia de presentar agenesias, microdoncia, dientes supernumerarios, morfología anormal de la corona, taurodontismo (2), retardo en el desarrollo dental y erupción ectópica de otros dientes (10). Se ha documentado que los dientes cercanos a la hendidura presentan algún tipo de anomalía dental de forma, número, posición o se encuentran ausentes (2).

Algunos estudios hacen evidente la presencia de anomalías dentales en sujetos con LPH; Jamile Sá y cols 2016, encontraron en 157 pacientes la presencia de anomalías dentales, de los cuales un 22.3% presentaban hendidura palatina sola y 77.7% labio y paladar hendido. El 88.2% de la muestra presentaron más de una anomalía dental. Los individuos con agenesia dental representan el 47.1% de la muestra, seguido de aquellos con giroversión (20%), microdoncia (11.8%), dientes impactados (7.5%), dientes supernumerarios (3.8%), transposiciones dentales (3.4%), erupción ectópica (2.3%) y presencia de cúspides accesorias (0.4%). Los pacientes con LPH unilateral completo (n=107) y LPH bilateral incompleto (n=85) fueron los más afectados. Letra, 2007 encontró diferencias significativas en la frecuencia de anomalías dentales entre los individuos con hendidura y los individuos sanos, siendo mayor en el grupo con hendiduras (7).

Dentro de las anomalías dentales más frecuentes se pueden definir las siguientes:

3.1 Agenesia

Existen varias definiciones que se utilizan para describir el fenómeno de ausencia dental congénita: hipodoncia, oligodoncia, anodoncia o agenesia dental. Anodoncia hace referencia a la ausencia completa de dientes y oligodoncia a la ausencia de seis o más dientes, sin incluir los terceros molares (43). La agenesia dental puede ocurrir como una característica aislada o como parte de un síndrome (47) y se ha descrito en la literatura en combinación con el labio y paladar hendido (8). La frecuencia de agenesia, tanto dentro como fuera de la región de la hendidura, se aumenta en sujetos con hendiduras comparado con la población control sana (3,6,7,16). La prevalencia de agenesia dental en labio y paladar hendido unilateral completo oscila entre 48.8% a 75.9% dentro de la región de la hendidura (16,48) y de 27.2% a 48.8% afuera de la región de la hendidura (48,49) significativamente mayor comparada con los valores reportados en población sana la cual varía de 0.3 a 36.5% (50).

En el área de la hendidura, la agenesia de incisivos laterales maxilares es la anomalía dental más prevalente (51). Múltiples factores se han sugerido para justificar la agenesia dental cerca de la zona afectada como lo es el defecto óseo causado por la hendidura o una disminución del flujo sanguíneo en la zona causado por una intervención quirúrgica (52).

En el estudio realizado por Jamile Sá y cols (2016) en población brasileña, la agenesia dental fue la anomalía más frecuente y el diente más afectado fue el incisivo lateral maxilar esto se debe a la proximidad anatómica del incisivo lateral con la hendidura, seguido de incisivo central y por último los caninos. Afuera del área de la hendidura, los incisivos laterales maxilares también son los más afectados y esto se observa con más frecuencia en individuos con LPH unilateral completo (51).

Letra reporta en el estudio realizado en 2007, que los premolares presentaron alta frecuencia de agenesia en el grupo con hendidura. En este estudio se evidenció además que la ausencia de incisivo lateral maxilar de lado izquierdo está asociada a hendiduras unilaterales de lado derecho, en contraste el incisivo lateral maxilar derecho se encontraba ausente en pacientes con hendidura unilateral izquierda (7). Ante este hallazgo, el autor concluyó que estos casos específicos de hendidura unilateral podrían ser casos bilaterales donde la hendidura solamente se formó en un lado. Otra conclusión se atribuyó a que los genes que contribuyen a la lateralidad de la hendidura pueden resultar en diferentes

fenotipos de anomalías dentales indicando la presencia de antecedentes genéticos comunes (7).

Bartzela y cols, 2013 concluyen que la agenesia de al menos un diente se presentó en 48.7% de la muestra y la agenesia afuera de la hendidura se observó en 20.9% de los pacientes. El diente ausente más frecuente fue el incisivo lateral maxilar del lado de la hendidura representado por un 39.1% de los sujetos, seguido del incisivo lateral maxilar del lado sano en un 8.7% de los sujetos y por último, el segundo premolar mandibular en un 7.8% (41). Tereza et al 2010, muestran que el 81.3% de los 144 individuos evaluados, presentaron agenesia del incisivo lateral maxilar, seguido de segundo premolar maxilar en un 39.6% de los sujetos y con menos frecuencia el segundo premolar mandibular en un 7.6% de los sujetos (1).

3.2 Microdoncia

El término microdoncia (microdentismo, microdontismo) se define como una condición en donde los dientes son anormalmente pequeños. Esta anomalía dental se ha clasificado en tres: 1. Microdoncia de todo el diente, 2. Microdoncia de la corona del diente, 3. Microdoncia de la raíz. El incisivo lateral maxilar es el diente más comúnmente afectado con microdoncia. También se ha reportado la presencia de microdoncia en terceros molares y premolares. Se cree que la microdoncia tiene una etiología compleja que involucra factores genéticos y ambientales sin embargo estos factores etiológicos siguen siendo desconocidos (53). Según Werner y Harris, (54) el tamaño dental en pacientes con LPH es significativamente menor que el individuos sanos, sugiriendo que el potencial de crecimiento comprometido en los sujetos con LPH puede afectar el desarrollo de los dientes. La prevalencia de microdoncia en sujetos con labio y paladar hendido unilateral completo oscila entre 1.9% a 4.2% en el área de la hendidura según Akcam y cols, y de 31.7% según Tortora y cols. La prevalencia de microdoncia en población sana varía de 1.5% a 2% (55). En el estudio de Jamile Sá, 2016 reporta que la microdoncia se encontró en 18.4% de la muestra y fue más frecuente en sujetos con LPH unilateral completo. Afuera de la hendidura, la prevalencia de microdoncia fue mayor representando un 48.2% (51). Por otro lado, Letra reporta que la microdoncia y dientes supernumerarios fueron más frecuentes en el lado donde no se presentó la hendidura y no se encontró evidencia de una asociación entre microdoncia y un tipo específico de hendidura (7).

3.3 Dientes supernumerarios

Los dientes supernumerarios o hiperdoncia son anomalías caracterizadas por la existencia de un número excesivo de dientes (56). La prevalencia de dientes supernumerarios en sujetos con labio y paladar hendido unilateral oscila entre 1.9% a 10% en el área de la hendidura (55) siendo mayor que la reportada en la población general la cual oscila entre 1.3% a 2% (57). Los dientes supernumerarios en la dentición decidua son menos comunes que en la dentición permanente, sin embargo pacientes que presenten dientes supernumerarios en la dentición temporal tienen 30-50% probabilidad de presentar en la dentición permanente (58). Esta anomalía se presenta con mayor frecuencia en la maxila que en la mandíbula (8:1) (59). Un diente supernumerario puede desarrollarse en cualquier lugar, pero principalmente en la región premaxilar. Además, los dientes supernumerarios entre dos incisivos maxilares se denominan mesiodens y supernumerarios en las regiones molares adyacentes o distales a la secuencia normal de los dientes se denominan paramolares o distomolares, respectivamente (60). Los dientes supernumerarios pueden parecerse a los dientes normales o ser amorfos, en algunos casos pueden ser un odontoma. Los dientes que se asemejan a los de la serie normal se denominan dientes suplementarios, mientras que aquellos de forma menos típica, a menudo reducida, a veces descritos como tuberculados o cónicos, pueden denominarse dientes accesorios (61). Dentro de las teorías sobre la etiología de los dientes supernumerarios se pueden mencionar: hiperactividad de la lámina dental o dicotomía del germen dental durante la fase temprana del desarrollo del diente (58). La herencia juega un papel importante debido a que los dientes supernumerarios son más comunes en parientes de niños afectados que en la población en general (60).

Akcam y cols. han documentado la presencia de dientes supernumerarios en el área de la fisura como la segunda anomalía más común. El 25% de los sujetos con LPH bilateral presentaron dientes supernumerarios dentro del área de la hendidura, mientras que afuera del área de la hendidura, los dientes supernumerarios fueron asociados a sujetos con LPH unilateral completo (55). En el estudio realizado por Jamile Sá, se reporta presencia de dientes supernumerarios en 3.4% de la muestra y Tortora y cols. reportan un 7.3%.

Afuera del área de la hendidura, los dientes supernumerarios están comúnmente asociados a labio y paladar hendido unilateral completo (7).

Existen dos hipótesis sobre la ocurrencia de dientes supernumerarios en los sujetos con labio y paladar hendido; la primera sugiere que la región odontogénica del incisivo lateral maxilar proviene de los procesos nasales mediales y procesos maxilares y la no fusión de estos dos procesos da lugar a dos incisivos laterales separados (62). Otra hipótesis sugiere que los dientes supernumerarios provienen de la ruptura postfusional de la hendidura en el área del incisivo lateral y el germen de este diente se divide en dos dientes separados (63).

3.4 Taurodontismo

Es un cambio morfo-anatómico en la forma del diente en el que las raíces se reducen de tamaño y el cuerpo del diente se agranda se caracteriza por un aumento en la altura de la cámara pulpar del diente con el consiguiente ensanchamiento de la cámara pulpar y un acortamiento radicular así mismo ocurre también un desplazamiento apical del piso pulpar, lo que conduce a una disminución de la bifurcación de raíces (64). Utilizando métodos diagnósticos como la radiografía panorámica o radiografía periapical, el taurodontismo se puede clasificar en tres categorías, descritas por Shaw en 1928: leve (hipotaurodontismo), moderada (mesotaurodontismo) y severa (hipertaurodontismo). Esta clasificación se basó en el desplazamiento relativo del piso de la cámara pulpar. El hipotaurodontismo es la forma menos pronunciada en la cual se observa una cámara pulpar ensanchada; mesotaurodontismo es la forma moderada en la que las raíces de los dientes se dividen sólo en el tercio medio y el hipertaurodontismo es la forma más severa en la cual la bifurcación o trifurcación ocurre cerca de los ápices de la raíz (64). La prevalencia de taurodontismo en sujetos con hendiduras labio-palatinas unilaterales se ha reportado en un 60.4%, mientras que la reportada en sujetos sanos es de 42.8% (65). La etiología de esta anomalía dental se atribuye a tres teorías: 1. Patrón de desarrollo inusual específicamente un retraso en la calcificación de la cámara pulpar; 2. Deficiencia odontoblástica y alteración de la vaina radicular epitelial de Hertwig y 3. Resultado de una alteración de la homeostasis del desarrollo (66). En cuanto al diagnóstico radiográfico, los dientes implicados suponen una forma rectangular que se estrecha relativamente hacia las raíces. La cámara pulpar es excesivamente grande con una altura apico-oclusal mayor que la normal y carece de la constricción habitual en la región cervical de los dientes con raíces extremadamente cortas. La trifurcación o bifurcación puede ser pocos milímetros por encima de los ápices de las

raíces (64). Se observó que la prevalencia del taurodontismo en la población de hendidura fue nueve veces más frecuente que en la población general, esto refleja la posibilidad de que el taurodontismo puede ser un subfenotipo de las hendiduras palatinas (67). Calvano Kuchler reporta en su estudio que el taurodontismo fue la segunda anomalía más común, presentándose en veinticuatro sujetos, de los cuales siete presentaron taurodontismo en molares inferiores, seis en molares superiores y once sujetos en ambas arcadas (3).

3.5 Transposición dental

Se considera una forma de erupción ectópica en donde dos dientes del mismo cuadrante del arco dental se desarrollan y erupcionan en posiciones intercambiadas, alterando la secuencia normal de erupción (68). Las transposiciones pueden ser completas o incompletas. En la transposición dental completa, toda la estructura dental (raíz y corona) se encuentra en una posición ectópica. En la transposición dental incompleta, también llamada pseudo-transposición o transposición parcial, la corona del diente se encuentra en una posición ectópica pero las raíces se encuentran en una posición correcta (69). Las transposiciones involucran principalmente el arco superior y se pueden presentar de forma unilateral (69). Se han identificado cinco tipos de transposiciones dentales: canino-primer premolar superior, canino-incisivo lateral superior, canino-primer molar superior, incisivo central- incisivo lateral superior y canino-incisivo lateral inferior (70). De todos los dientes, el canino maxilar es el diente que presenta transposición con mayor frecuencia y el tipo más común de transposición se observa entre canino-primer premolar superior, seguido por transposición entre canino-incisivo lateral superior, incisivo central, segundo premolar y primer premolar inferior (69–71). Dentro de las causas de la transposición se pueden mencionar las siguientes: cambio en la posición de los gérmenes dentales durante el desarrollo dental, alteración del patrón de erupción, permanencia de dientes temporales más allá del límite máximo de tiempo para el desarrollo de los dientes permanentes (69,72) y trauma dental durante la infancia (69). Existe evidencia para factores genéticos, incluyendo una prevalencia mayor de transposición en mujeres, en el lado izquierdo y en pacientes que presenten hipodoncia (73).

Jamile Sa reportó que las transposiciones dentales representan un 4.3% de las anomalías dentales presentes en el estudio y se asociaron más con labio y paladar hendido bilateral completo (14.3%) y labio y paladar hendido incompleto (5.9%) (51). Wu y cols también

describieron las transposiciones dentales asociadas a LPH completo, reportando unos hallazgos de 10.6% en la muestra estudiada (63).

3.6 Impactación dental

A principios de 1954, Mead definió un diente impactado como un diente que presenta un impedimento al entrar en su posición debido a malposición, falta de espacio u otros impedimentos. Posteriormente Peterson, caracterizó dientes impactados como aquellos dientes que fallan al erupcionar en el arco dental dentro del tiempo esperado. En 2004 Farman escribió que los dientes impactados son aquellos dientes que no lograron una correcta erupción debido a una barrera física dentro del camino de la erupción (74). Con la excepción de los terceros molares, la impactación de caninos permanentes maxilares es la forma más común de impactación dental. Estudios recientes sobre la frecuencia con la que la impactación de caninos maxilares se produce en la población general, han indicado una prevalencia de 0.27% en población japonesa hasta un 2.4% en población europea, afectando a las mujeres 2.3 a 3 veces más que los hombres (75). A pesar de las opiniones de algunos investigadores en favor de una etiología exclusivamente genética para su ocurrencia, existen varias razones para la impactación de los caninos superiores (75). Las causas se pueden clasificar en cuatro grupos distintos: obstrucción local de tejidos duros, patología local, alteración del desarrollo normal de los incisivos y factores hereditarios o genéticos (75).

Akcam y cols. hallaron frecuencias entre 1,9 al 29,2% de dientes impactados en la región de los dientes anteriores y premolares en grupos con LPH completo con una prevalencia más alta en el lado de la fisura. Los dientes impactados se observaron en 7.2% de la muestra con una frecuencia mayor en sujetos con LPH bilateral completo (28.6%) e incompleto (17.6%) (55). Jamile Sa, observó dientes impactados en 7.2% de la muestra con frecuencias mayores en individuos con LPH bilateral completo (28.6%) e incompleto (17.6%) (51). En la población brasileña, esta anomalía se ha reportado fuera del área de la hendidura en 8.8% de los individuos (9).

En cuanto a otras anomalías dentales, las investigaciones sobre la prevalencia de la giroversión en individuos con hendidura son escasas (51). Jamile Sá reporta que la giroversión de incisivos está asociada a individuos con LPH unilateral incompleto (50%) y bilateral completo (42.9%). Tortora y cols. han mostrado que ocurre una giroversión de los

incisivos centrales y laterales, dentro y fuera de la hendidura, en sujetos con LPH unilateral y bilateral (16). Otros estudios reportan giroversión en el área anterior superior aunque sin asociación al tipo de hendidura (55,76).

Capítulo 4. Asociaciones entre anomalías dentales

La agenesia dental está frecuentemente asociada con otras anomalías dentales como microdoncia de incisivos laterales maxilares (10,19,77), retardo en el desarrollo dental (10), erupción ectópica de otros dientes permanentes (19) y transposiciones dentales (19,78). La ocurrencia de estas anomalías junto con la agenesia dental en el mismo paciente, puede sugerir que estas distintas expresiones fenotípicas son el resultado de una misma mutación genética (10). Estudios previos han reportado asociación entre agenesia dental y diferentes anomalías dentales en pacientes sanos (10,19,77,79–81) y pacientes con labio y paladar hendido unilateral (7,41,49,51). En los estudios en pacientes sanos, Garib, 2010 corroboró la hipótesis de que sujetos con agenesia de incisivos laterales maxilares presentan un aumento en la prevalencia de otras anomalías dentales. En este estudio se encontró una asociación significativa entre agenesia de incisivo lateral maxilar y agenesia de otros dientes permanentes, microdoncia del incisivo lateral contralateral, caninos desplazados a palatino y distoangulación de segundos premolares (10). Al Abdallah et al, 2015 concluyen en su estudio que el diente ausente más frecuente fue el incisivo lateral maxilar (87.7%) seguido de los segundos premolares superiores (10.4%) y hubo una asociación significativa entre la agenesia de incisivo lateral maxilar y microdoncia del incisivo lateral maxilar contralateral (46.7%). Otras asociaciones entre agenesia y anomalías dentales que se presentan son transposición dental que se encontró en 4.7% de la muestra, dientes supernumerarios en un 2.8%, migración dental 0.9% y erupción ectópica de molares permanentes (0.9%) (19). Pinho et al, 2009, encontró algunas anomalías dentales asociadas a agenesia de incisivo lateral maxilar, dentro de las cuales destaca microdoncia del incisivo lateral contralateral, la cual fue la anomalía dental más frecuente representado un 82.4% de la muestra, agenesia de otros dientes permanentes como los segundos premolares y agenesia de tercer molar (36.2 %) , caninos maxilares impactados (4.76%), en este estudio solamente un paciente presentó dientes supernumerarios y no encontraron transposiciones dentales asociadas (77). En cuanto a estudios realizados en pacientes con

LPH, Jamile Sá 2016, reporta que 35.7% de los pacientes estudiados presentan múltiples anomalías dentales. La agenesia dental fue asociada con gran frecuencia a giroversión (30.3%) seguido de giroversión y microdoncia (16.0%). Se encontró que la microdoncia y la transposición dental afuera del área afectada se asocia a agenesia dentro de la hendidura (51). Bartzela, 2013 reporta que la agenesia afuera de la hendidura se observó en 20.9% de los pacientes, de los cuales 9.5% presentaban agenesia de los segundos premolares en el cuadrante no afectado (41).

6. Diseño metodológico

Tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional analítico de casos y controles pareado por edad. El muestreo fue no probabilístico por conveniencia. Se calculó el tamaño de muestra para estudios pareados 1:2 con un poder del 80%, un error alfa de 0.05. El grupo caso fue seleccionado de pacientes que asistieron a la consulta, provenientes de un centro de atención de anomalías cráneo faciales en Bogotá- Colombia. El grupo control se seleccionó de las clínicas odontológicas de tratamiento temprano de la Universidad Nacional de Colombia. Se definieron como variables independientes el género de los sujetos y el tipo de hendidura y como variables resultado las anomalías dentales de número, tamaño, forma y posición.

Población de estudio

La población objetivo del presente estudio la constituyeron niños colombianos con secuelas de LPHU, atendidos en el Hospital de la Misericordia y en las clínicas de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Colombia. Se incluyeron niños según los siguientes criterios:

- Niños con edad de 6 a 12 años
- Registros diagnósticos (radiografías panorámicas) con buenas condiciones de nitidez y contraste

- Historias clínicas con diagnóstico confirmado de fisura labio palatina unilateral no sindrómica (LPHUNS)

Se excluyeron los sujetos cuyos registros de historia clínica revelaron antecedentes quirúrgicos de extracción de dientes permanentes. No fueron incluidos en las evaluaciones dientes temporales ni terceros molares. Se utilizaron radiografías panorámicas con adecuadas condiciones de nitidez y contraste, bien como imágenes digitales o análogas. Estas últimas fueron fotografiadas sobre un negatoscopio de luz fluorescente, trasladada a computador y observada como imagen jpg.

Análisis estadístico

Muestra

El tamaño de muestra (336 niños) se estimó mediante la aproximación hacia la proporción de casos y controles esperadas (prevalencias de anomalías dentales en personas con LPH y personas sanas). Los cálculos del tamaño de la muestra se realizaron en el software Epi-info 7.2 (Epi-Info. Epi-Info 7.02. CDC, WHO. , 2014). Como se muestra en la siguiente tabla. Se realizó el ajuste para Fleiss (grafica 1).

Tabla 1. Cálculos del tamaño de la muestra

Nivel de confianza	95 %
Poder	80 %
Número de controles por caso	2 – 1
Proporción de exposición en controles	17 %
OR	2.23
Proporción de exposición en casos	31,4 %
Número de casos	111
Número de controles	222
Total muestra	333

Gráfica 1. Ajuste para Fleiss de cálculo de tamaño de muestra

Two-sided confidence level:

Power: %

Ratio of controls to cases:

Percent of controls exposed: %

Odds ratio:

Percent of cases with exposure: %

	Kelsey	Fleiss	Fleiss w/ CC
Cases	98	101	111
Controls	195	202	222
Total	293	303	333

Es importante aclarar que el total de la muestra fue 336 sujetos con una relación de 111 casos y 225 controles, se decidió aumentar 3 sujetos de controles aumentando el poder de la relación y de la muestra y se hizo pareamiento por edad como se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Distribución por edad de la muestra

Edad	Frecuencia	%	% acumulado
6	33	9,8	9,8
7	57	16,9	26,8
8	57	16,9	43,7
9	65	19,3	63,1
10	50	14,8	77,9
11	58	17,3	95,2
12	16	4,7	100

Definición operacional de variables

Tabla 3. Definición operacional de las variables

Nombre / Nivel	Definición operacional	Nivel de medición	Posibles valores
Variables sociodemográficas			
Edad	Edad del niño en años cumplidos.	Cuantitativa razón	6 - 12

Sexo	Sexo biológico del niño	Categórica dicotómica	1: Hombre 2: Mujer
Anomalías dentales			
Numero	Agenesia	Categórica politómica	Número Tipo de diente
	Supernumerarios	Categórica politómica	Número Tipo de diente
Forma	Tamaño	Cuantitativa discreta	forma
	Taurodontismo	Categórica dicotómica	1. Si 2. No
			Tipo de diente
Otras Anomalías			
Transposición Rotaciones	Posición anormal del diente dentro de su arcada	Categórica dicotómica	0: Positivas
			1: Negativas
		Cuantitativa discreta	Tipo de diente

Procedimientos para recolección y administración de la información

Diseño y prueba de instrumentos

Partiendo de estudios previos se diseñó la estructura de recolección de la información en una hoja de Excel; no se requirió validación ya que se había empleado en estudios anteriores.

Selección, capacitación de recolección y evaluación de radiografías

Para recolectar los datos del estudio, los investigadores se entrenaron y capacitaron realizando dos pruebas de estandarización de criterios, para un apropiado diagnóstico radiográfico inter e intraobservador. La primera prueba se realizó previa al inicio del trabajo de campo obteniéndose un coeficiente de Kappa inferior a 0.80; por ello, se hizo una nueva capacitación consensuándose que la evaluación de radiografías fuera realizada simultáneamente entre la residente y el investigador principal, disminuyendo los sesgos de

observador. De esta manera se obtuvo un Kappa superior al 80%, actuando como el Gold estándar para este proceso el resultado del investigador principal.

El diagnóstico de las anomalías dentales se realizó según las siguientes definiciones encontradas en la literatura:

- **Agenesia:** Ausencia congénita de un diente permanente o su germen. En el caso del incisivo lateral maxilar, se definió como ausencia del mismo en la zona de la fisura, ya sea mesial o distal a ésta (55).
- **Microdoncia:** Observación de un diente desproporcionalmente más pequeño (53). Para diagnosticar las anomalías de forma, los dientes laterales fueron comparados de manera cualitativa con su contralateral si estaba presente o con su diente adyacente si el contralateral estaba ausente.
- **Dientes supernumerarios:** Aquellos dientes que aparecen en exceso al número normal de dientes (55).
- **Taurodontismo:** Cambio morfo-anatómico del diente que se caracteriza por un aumento en la altura de la cámara pulpar, ensanchamiento de ésta, acortamiento radicular y desplazamiento apical del piso pulpar (64). En el presente estudio solamente se consideró el hipertaurodontismo: la forma más severa en la cual la bifurcación o trifurcación ocurre cerca de los ápices de la raíz (64).
- **Transposición dental:** Erupción ectópica en donde dos dientes del mismo cuadrante del arco dental se desarrollan y erupcionan en posiciones intercambiadas, alterando la secuencia normal de erupción (68).
- **Impactación dental:** Aquellos dientes que no lograron una correcta erupción debido a una barrera física dentro del camino de la erupción (74).
- **Rotación dental:** Cualquier desplazamiento intra-alveolar evidente de por lo menos 20° mesiolingual o distobucal del diente alrededor de su eje longitudinal. Radiográficamente se observa la superficie distal o mesial en lugar de la superficie vestibular (82).

Administración de los datos

La evaluación de las radiografías se registró en la tabla de datos construida en Excel. Posterior a la evaluación de las anomalías por los investigadores, se realizó control de

calidad a la digitación con filtros, chequeadores y listas de chequeo de análisis, indicando a la residente su valoración y corrección de los hallazgos discordantes.

Programas utilizados para análisis de datos

La información recolectada se exportó a Stata versión 13.0 para su procesamiento y análisis. Antes del análisis se realizó limpieza y chequeo de la base de datos. Cuando se encontraron inconsistencias se buscó y comparó la radiografía correspondiente para minimizar el error producido.

Plan de análisis

Inicialmente se realizó análisis exploratorio utilizando técnicas de estadística descriptiva para determinar la distribución de las variables, se realizó un análisis bivariado utilizando tablas de contingencia, pruebas chi² y Fischer según el caso y su distribución en número y normalidad, donde los grupos como es de esperarse son grupos con una distribución no normal, llevando a utilizar estadísticas no paramétricas en el análisis. En el análisis bivariado para evaluar la significancia estadística se debió presentar una significancia estadística menor o igual a 0.05 ($p \leq 0.05$).

Se realizaron cálculos de OR mediante la división de los números de pares en los cuales el caso es expuesto y el control no lo está, por el número de pares en los que el caso no está expuesto y el control si lo está, se utilizó regresión logística condicional con efectos fijos según Hosmer y Lemeshow (Hosmer D y Lemeshow S. Applied logistic Regression. Second edition. Willey. 2000) usando estadístico de McNemar y análisis de 1-M pareado.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio fue aprobado por el Comité de ética de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Colombia.

El desarrollo de este estudio tuvo en cuenta las consideraciones éticas de la Declaración de Helsinki y la Resolución No.008430 del Ministerio de Salud Colombiano. Para garantizar la confidencialidad de la información, los datos de identificación personal de los participantes no fueron analizados ni serán reportados. Además, la base se guardó en un archivo al que sólo tienen acceso los investigadores.

De acuerdo con la clasificación de la Resolución No.008430 del Ministerio de Salud de Colombia se considera que ésta es una investigación sin riesgo.

7. Resultados

Fueron incluidos 336 sujetos, 178 hombres (53%) y 158 mujeres (47%) que conformaron dos grupos: el caso, con 111 sujetos, 45 con labio y paladar hendido unilateral derecho (LPHUD) y 66 con labio y paladar hendido unilateral izquierdo (LPHUI), cuya edad promedio fue de 8.7 años (D.S 1.6 años) y el grupo control, conformado por 225 sujetos, con edad promedio de 8.7 años (D.S 1.7 años). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a género ($p=0.55$) y edad ($p=0.97$). Una descripción de los participantes en el estudio se presenta en la Tabla 4.

Tabla 4. Distribución de sujetos de acuerdo al género y tipo de hendidura

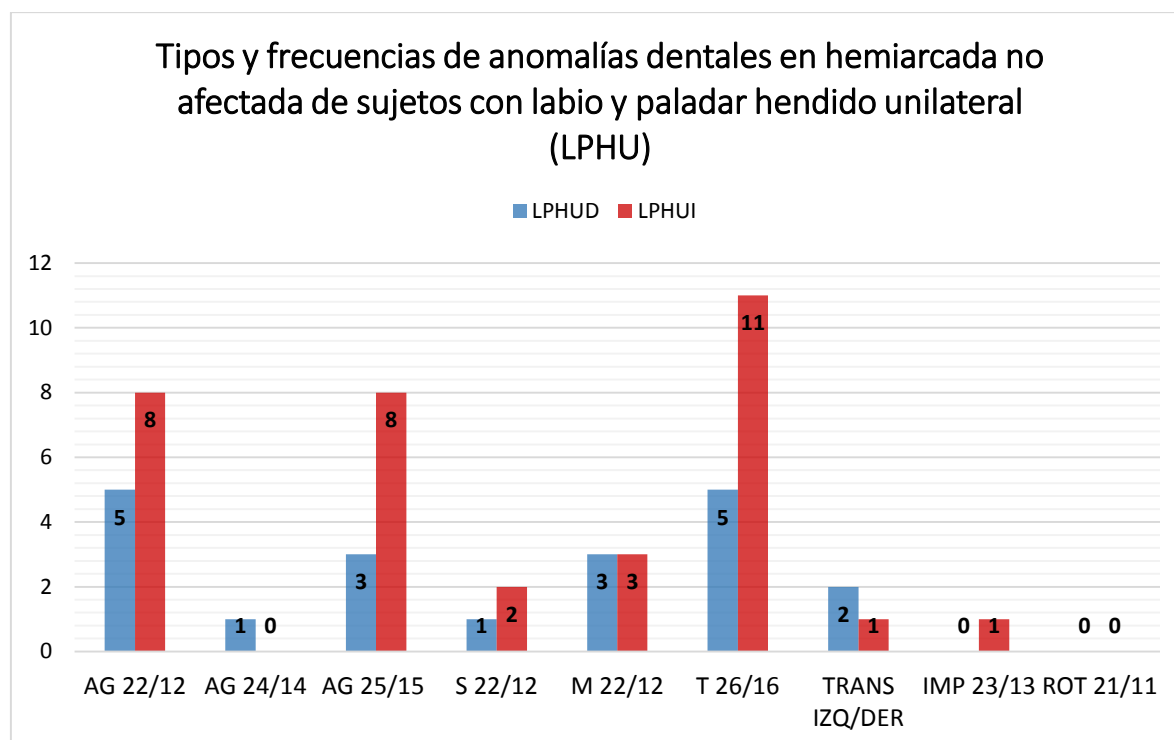
Género	LPHUD* n=45 (13.4%)	LPHUI** n=66 (19.6%)	Grupo control n=225 (67%)	Total n=336 (100%)
Hombre	26 (15%)	36 (20%)	116 (65%)	178 (100%)
Mujer	19 (12%)	30 (19%)	109 (69%)	158 (100%)

*Labio y paladar hendido unilateral derecho, **Labio y paladar hendido unilateral izquierdo. No hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0.55$)

El 48,6% de los niños con LPHU presentaron al menos una anomalía dental en la hemiarcada no afectada mientras que en el grupo control sólo el 36% la presentó.

Las anomalías que se encontraron con más frecuencia en el grupo caso fueron la agenesia de incisivos laterales maxilares, agenesia de segundos premolares maxilares y taurodontismo de primeros molares maxilares. Estas frecuencias fueron consistentemente mayores en los sujetos con LPHUI. En la gráfica 2 se presenta la distribución de tipos y frecuencias de anomalías dentales en la hemiarcada no afectada de sujetos con LPHU.

Gráfica 2. Tipos y frecuencias de anomalías dentales en hemiarcada no afectada de sujetos con labio y paladar hendido unilateral



LPHUD: labio y paladar hendido unilateral derecho. LPHUI: labio y paladar hendido unilateral izquierdo. AG 22/12: agenesia incisivo lateral maxilar izquierdo y derecho; AG 24/14: agenesia primer premolar maxilar izquierdo y derecho; AG 25/15: agenesia segundo premolar maxilar izquierdo y derecho; S 22/12: supernumerario incisivo lateral maxilar izquierdo y derecho; M 22/12: microdoncia incisivo lateral maxilar izquierdo y derecho; T 26/16: taurodontismo primer molar maxilar izquierdo y derecho; TRANS IZQ/DER: transposición canino-primer premolar maxilar izquierdo y derecho; IMP 23/13: impactación canino maxilar izquierdo y derecho; ROT 21/11: rotación incisivo central maxilar izquierdo y derecho

En las tablas 5 y 6 se compara la frecuencia de anomalías dentales de cada hemiarcada no afectada de los sujetos con LPHU con el grupo control. Se evidencia que a diferencia del taurodontismo de los primeros molares y la rotación de los incisivos centrales maxilares que se presentaron con mayor frecuencia en el grupo control ($p > 0.05$), la agenesia de incisivos laterales maxilares y agenesia de segundos premolares maxilares fueron más frecuentes en el grupo caso y estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

Tabla 5. Distribución por tipo y frecuencia de anomalías dentales en hemiarcada izquierda de sujetos con labio y paladar hendido unilateral derecho (LPHUD) y grupo control

ANOMALÍAS DENTALES	LPHUD** N (%)	Control N (%)	P valor
AGENESIA			

Incisivo lateral maxilar izquierdo	5 (11)	0	0.00*
Primer premolar maxilar izquierdo	1 (2)	1 (0.4)	0.30
Segundo premolar maxilar izquierdo	3 (6.6)	0	0.00*
SUPERNUMERARIO			
Incisivo lateral maxilar izquierdo	1 (2)	0	0.16
MICRODONCIA			
Incisivo lateral maxilar izquierdo	3 (6.6)	3 (1.3)	0.06
TAURODONTISMO			
Primer molar maxilar izquierdo	5 (11)	25 (11)	0.78
TRANSPOSICIÓN			
Canino-primer premolar maxilar izquierdo	2 (4)	0	0.02*
IMPACTACIÓN			
Canino maxilar izquierdo	0	1 (0.4)	1.00
ROTACIÓN			
Incisivo central maxilar izquierdo	0	7 (3)	0.59

*Diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$) **Labio y paladar hendido unilateral derecho

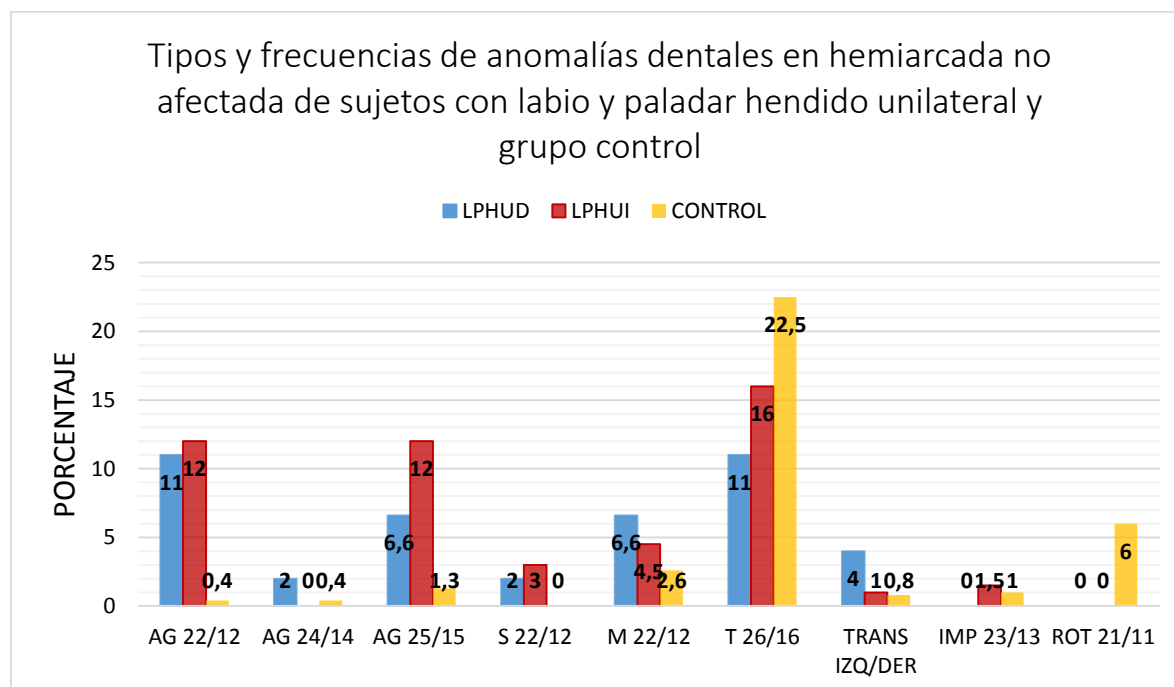
Tabla 6. Distribución por tipo y frecuencia de anomalías dentales en hemiarcada derecha de sujetos con labio y paladar hendido unilateral izquierdo (LPHUI) y grupo control

ANOMALÍAS DENTALES	LPHUI** N (%)	Control N (%)	P valor
AGENESIA			
Incisivo lateral maxilar derecho	8 (12)	1 (0.4)	0.00*
Primer premolar maxilar derecho	0	0	-
Segundo premolar maxilar derecho	8 (12)	3 (1.3)	0.00*
SUPERNUMERARIO			
Incisivo lateral maxilar derecho	2 (3)	0	0.05*
MICRODONCIA			
Incisivo lateral maxilar derecho	3 (4.5)	3 (1.3)	0.13
TAURODONTISMO			
Primer molar maxilar derecho	11 (16)	26 (11.5)	0.12
TRANSPOSICIÓN			
Canino-primer premolar maxilar derecho	1 (1.5)	2 (0.8)	0.53
IMPACTACIÓN			
Canino maxilar derecho	1 (1.5)	2 (0.8)	0.53
ROTACIÓN			
Incisivo central maxilar derecho	0	7 (3)	0.35

*Diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$) **Labio y paladar hendido unilateral izquierdo

En la gráfica 3 se compara la frecuencia de anomalías dentales en los dos grupos de estudio.

Gráfica 3. Tipos y frecuencias de anomalías dentales en hemiarcada no afectada de sujetos con labio y paladar hendido unilateral y grupo control



LPHUD: labio y paladar hendido unilateral derecho. LPHUI: labio y paladar hendido unilateral izquierdo. AG 22/12: agenesia incisivo lateral maxilar izquierdo y derecho; AG 24/14: agenesia primer premolar maxilar izquierdo y derecho; AG 25/15: agenesia segundo premolar maxilar izquierdo y derecho; S 22/12: supernumerario incisivo lateral maxilar izquierdo y derecho; M 22/12: microdoncia incisivo lateral maxilar izquierdo y derecho; T 26/16: taurodontismo primer molar maxilar izquierdo y derecho; TRANS IZQ/DER: transposición canino-primer premolar maxilar izquierdo y derecho; IMP 23/13: impactación canino maxilar izquierdo y derecho; ROT 21/11: rotación incisivo central maxilar izquierdo y derecho

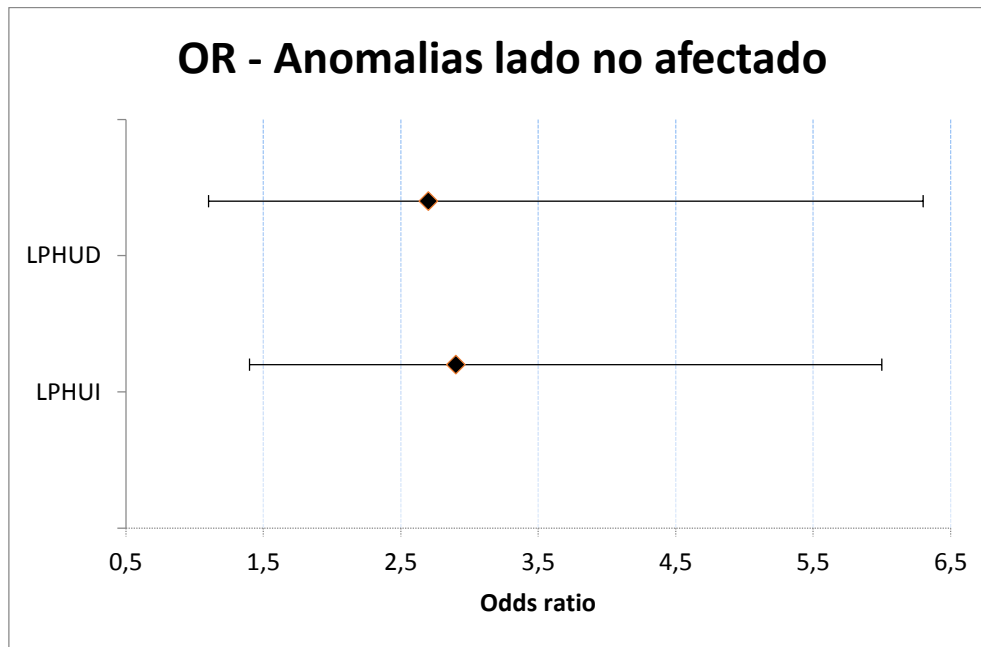
Al comparar el riesgo de presentar anomalías dentales en la hemiarcada no afectada de los sujetos con LPHU y el grupo control, se encontró que los primeros presentaron cerca de tres veces más riesgo de presentarlas (tabla 7). En la gráfica 4 se representa gráficamente el estimador (OR) de presentar anomalías dentales en el lado contralateral a la hendidura.

Tabla 7. Odds Ratios para anomalías dentales agrupadas o totalidad de anomalías

	LPHUD OR (95% IC)	LPHUI OR (95% IC)
Total de anomalías	30.2 (7.2-126.9)*	25.7 (7.9-82.8)*
Anomalías derechas	16.4 (5.8-46.6)*	2.9 (1.4-6.0)*
Anomalías izquierdas	2.7 (1.1-6.3)*	21.2 (7.6-59.0)*

*Odds ratios (OR) con valores de $p \leq 0.05$

Gráfica 4. Forest plot para LPHUD-LPHUI y el lado no afectado



Las tablas 8 y 9 presentan los OR calculados para las anomalías según tipo de LPH, donde se observa que para el LPHUI, se presenta un riesgo de agenesia del segundo premolar maxilar derecho de casi 8 veces más que en la población sana. Para las demás anomalías se presentan OR superiores a 1, pero los intervalos de confianza se presentan invalidándolos.

Tabla 8. Odds Ratios para anomalías dentales en LPHUD

ANOMALÍAS DENTALES	OR	Mínimo	Máximo
MICRODONCIA			
Incisivo lateral maxilar izquierdo	3.5	0.5	21.3
TAURODONTISMO			
Primer molar maxilar izquierdo	1.6	0.3	6.8

Tabla 9. Odds Ratios para anomalías dentales en LPHUI

ANOMALÍAS DENTALES	OR	Mínimo	Máximo
AGENESIA			
Segundo premolar maxilar derecho	7.9	1.6	37.5

MICRODONCIA			
Incisivo lateral maxilar derecho	6	0.6	57.6
TAURODONTISMO			
Primer molar maxilar derecho	1.6	0.6	4.0
TRANSPOSICIÓN			
Canino-primer premolar maxilar derecho	1.4	0.08	23.5

8. Discusión

Es ampliamente aceptado que los individuos con LPH presentan una alta prevalencia de anomalías dentales, comparado con la población no afectada. Estas anomalías se asocian con áreas vecinas a la hendidura, pero también con sectores alejados a ésta, particularmente anomalías de número como las agenesias de incisivos laterales y segundos premolares (16,83,84). Los resultados del presente estudio coinciden con esto último (17% para LPHUD y 24% para LPHUI), resultado similar a lo reportado por Erents y col (2001) y Dewinter (2003) pero significativamente menor al reportado por Slayton (2003) y Stahl (2006) (53.4%) (46). Estas diferencias podrían explicarse por el hecho de que estos autores consideraron la agenesia de premolares como anomalías no vecinas a la hendidura en ambas hemiar cadas y otros estudios incluyeron la presencia de terceros molares en sus estadísticas (85).

La anomalía dental más frecuentemente encontrada fue la agenesia de incisivos laterales (11.7%). Este resultado coincide con lo reportado por Dentino (2012) y Ribeiro (2003) (10.9%). Otros autores como Tortora y cols (2008), Pegellow (2012) (86) y De Lima (2012) (83) encontraron menores porcentajes, 6.1%, 3.1% y 9.6%, respectivamente. Igualmente se coincide parcialmente con los resultados de De Lima (2012) el cual también reportó una alta prevalencia de microdoncia de incisivos laterales (1.8%) resultado que no fue significativo al comparar los grupos de nuestro estudio.

Según Letra y cols (2007), la presencia de agenesia de incisivos laterales maxilares en ambas hemiar cadas en sujetos con LPHU, podría evidenciar una alteración bilateral en el

desarrollo craneofacial aunque menos severa en el lado no afectado por la hendidura, suposición también sugerida por De Lima (2012).

De otra parte, Ribeiro (2003) encontró como anomalía más común del lado no afectado por la hendidura, la agenesia de segundo premolar maxilar (6.8%) resultado corroborado por Stahl (2006). En el presente estudio esta anomalía de número fue la segunda más frecuente en ambas hemiarcadas (9.9%), mayor a lo reportado por Tortora (2008) (1.3%).

En general parece haber cierto consenso entre las diferentes publicaciones al reportar una mayor prevalencia de agenesias en la hemiarcada no afectada por la hendidura de sujetos con LPHU y aunque pocos estudios establecen el riesgo de presentación de anomalías dentales, este es alto tanto en la zona vecina a la hendidura como en la hemiarcada, al compararse con una población normal.

Se ha sugerido que patrones específicos de hendiduras y anomalías dentales existentes podrían ayudar a identificar factores etiológicos genéticos comunes a ambos defectos.

Dos teorías reportadas en la literatura buscan explicar la etiología de las anomalías dentales en la hemiarcada no afectada por la hendidura en sujetos con LPHU. Una de ellas se le atribuye a un factor ambiental. Esta teoría es la que se reporta con mayor frecuencia en los diferentes estudios (11,42,44).

La otra teoría, sugiere que las anomalías dentales presentes en la hemiarcada no afectada son expresiones subfenotípicas de LPH o microformas de hendiduras orofaciales.

Howe (2015) reportó que los sujetos afectados por LPHU no tienen mayor riesgo genético de presentar anomalías dentales en la hemiarcada no afectada, que lo encontrado en la población general, y concluye que estas anomalías, comúnmente asociadas con la hendidura, son consecuencia indirecta de ésta y no una expresión de factores genéticos responsables de la hendidura (11). Schroeder (1975) sugiere que si las anomalías dentales son causadas por los mismos factores genéticos responsables de las hendiduras, es posible que estos genes se expresen sólo cuando los genes responsables de la hendidura se están expresando (45).

Sin embargo, varios reportes evidencian que disturbios de los genes MSX1 and PAX9 están asociados con agenesias dentro y fuera de la hendidura (14). Por tanto, esto sugiere que la presencia de agenesias de incisivos laterales en sujetos con LPH estaría relacionada con una alteración genética más que con una consecuencia colateral del defecto de la hendidura. Así, el resultado de nuestro estudio avalaría esta teoría.

Aunque en la población sana, también se observa ausencia congénita de dientes, la frecuencia de agenesias en la dentición permanente es mayor en la hemiarcada no afectada de sujetos con LPH (42). Este hallazgo se corrobora en nuestro estudio, en donde al comparar los resultados con el grupo control, la mayoría de las anomalías dentales se observaron con más frecuencia en la hemiarcada no afectada de sujetos con labio y paladar hendido unilateral.

En el presente estudio la agenesia en el grupo control se presentó en un 2.2%, porcentaje similar a lo reportado por otros autores (2.6% a 3.6%) (35,37). Con relación a la frecuencia de agenesia de incisivos laterales maxilares en población sana, en el presente estudio encontramos un porcentaje de 0.4%, valor menor a lo reportado por Symons y cols. (1993), Pinho (2005) y Uslu y colaboradores (2009) (87) (2.2%, 1.3% y 2.6%, respectivamente). La prevalencia de agenesia de segundos premolares maxilares en la población general varía de 1.2% a 6.6% (16), resultado concordante con lo hallado en el presente estudio (1.3%). Bronoosh y colaboradores (2012) evaluaron diferentes grados de taurodontismo en sujetos sin hendiduras encontrando porcentajes para cada categoría de estos; para el hipertaurodontismo, forma más severa de taurodontismo evaluada en nuestro estudio, ocurrió en un 2%. Weckwert y cols. (2015) reportaron hipertaurodontismo en un 5.8% de los pacientes sanos. Los hallazgos de nuestro estudio difieren con lo reportado anteriormente, en donde la forma más severa de taurodontismo se encontró en 23% del grupo control.

La metodología empleada en el presente estudio difiere con lo reportado en la literatura, donde la mayoría de autores han investigado la presencia de anomalías dentales en la hemiarcada afectada por la hendidura, comparándola con la no afectada del mismo paciente, y contrastando esta prevalencia con un grupo control (Ribeiro 2003, Akcam 2010, Lekkas 2000, Pegelow 2011, Tortora 2008, De Lima 2012). Sin embargo, en el presente estudio se comparó la hemiarcada no afectada por la hendidura con su homóloga en el grupo control, dando la oportunidad de poder comparar el grupo caso con el grupo control de un mismo origen étnico y así poder determinar diferencias en la frecuencia de anomalías dentales en ambos grupos.

9. Conclusiones

- Se presentó una alta prevalencia de anomalías dentales en la hemiarcada no afectada de sujetos con LPHU, siendo la más frecuente la agenesia de incisivos laterales y segundos premolares
- El riesgo de presentar anomalías dentales en la hemiarcada no afectada de sujetos con LPHU fue cerca de 3 veces mayor que la presentada por el grupo control
- El resultado del estudio apoya la teoría de que la agenesia de incisivos laterales maxilares en la hemiarcada no afectada podría representar una expresión subfenotípica de la hendidura

10. Bibliografía

1. Tereza GPG, Carrara CFDC, Costa B. Tooth abnormalities of number and position in the permanent dentition of patients with complete bilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2010;47(3):247–52.
2. Tannure PN, Oliveira CAGR, Maia LC, Vieira AR, Granjeiro JM, De Castro Costa M. Prevalence of dental anomalies in nonsyndromic individuals with cleft lip and palate: A systematic review and meta-analysis. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2012;49(2):194–200.
3. Küchler EC, Gomes Da Motta L, Vieira AR, Granjeiro JM. Side of dental anomalies and taurodontism as potential clinical markers for cleft subphenotypes. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2011;48(1):103–8.
4. Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev [Internet].* 2011;12(3):167–78.

Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrg2933>

5. Shapira Y, Lubit E, Kuftinec MM. Hypodontia in Children with Various Types of Clefts. *Angle Orthod*. 2000;70(1):16–21.
6. Slayton RL, Williams L, Murray JC, Wheeler JJ, Lidral AC, Nishimura CJ. Genetic association studies of cleft lip and/or palate with hypodontia outside the cleft region. *Cleft Palate-Craniofacial J*. 2003;40(3):274–9.
7. Letra A, Menezes R, Granjeiro JM, Vieira AR. Defining subphenotypes for oral clefts based on dental development. *J Dent Res* [Internet]. 2007;86(10):986–91. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2222667&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
8. Menezes R, Vieira AR. Dental anomalies as part of the cleft spectrum. *Cleft Palate-Craniofacial J*. 2008;45(4):414–9.
9. Paranaíba LMR, Coletta RD, Swerts MSO, Quintino RP, De Barros LM, Martelli-Junior H. Prevalence of dental anomalies in patients with nonsyndromic cleft lip and/or palate in a Brazilian population. *Cleft Palate-Craniofacial J*. 2013;50(4):400–5.
10. Garib DG, Alencar BM, Lauris JRP, Baccetti T. Agenesis of maxillary lateral incisors and associated dental anomalies. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2010;137(6):1–6.
11. Howe BJ, Cooper ME, Vieira AR, Weinberg SM, Resick JM, Nidey NL, et al. Spectrum of Dental Phenotypes in Nonsyndromic Orofacial Clefting. *J Dent Res* [Internet]. 2015;94(7):905–12. Available from: <http://jdr.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/0022034515588281>
12. Ranta R. A review of tooth formation in children with cleft lip/palate. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1986;90(1):11–8.
13. Nakatomi M, Wang XP, Key D, Lund JJ, Turbe-Doan A, Kist R, et al. Genetic interactions between Pax9 and Msx1 regulate lip development and several stages of tooth morphogenesis. *Dev Biol* [Internet]. 2010;340(2):438–49. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ydbio.2010.01.031>
14. Seo YJ, Park JW, Kim YH, Baek SH. Associations between the risk of tooth agenesis

and single-nucleotide polymorphisms of MSX1 and PAX9 genes in nonsyndromic cleft patients. *Angle Orthod.* 2013;83(6):1036–42.

15. Mossey PA, Little J, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC. Cleft lip and palate. *Lancet* [Internet]. 2009;374(9703):1773–85. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60695-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60695-4)
16. Tortora C, Meazzini MC, Garattini G, Brusati R. Prevalence of abnormalities in dental structure, position, and eruption pattern in a population of unilateral and bilateral cleft lip and palate patients. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2008;45(2):154–62.
17. Ziak P, Fedeles J, Fekiacova D, Hulin I, Fedeles J. Timing of primary lip repair in cleft patients according to surgical treatment protocol. *Bratislava Med J.* 2010;111(3):160–2.
18. Ministerio de Salud y Protección Social, MINSALUD. IV Estudio Nacional De Salud Bucal - ENSAB IV. Bogotá, Colomb. 2014;3:381.
19. Al-Abdallah M, Alhadidi A, Hammad M, Al-Ahmad H, Saleh R. Prevalence and distribution of dental anomalies: A comparison between maxillary and mandibular tooth agenesis. *Am J Orthod Dentofac Orthop* [Internet]. 2015;148(5):793–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajodo.2015.05.024>
20. Mai CT, Cassell CH, Meyer RE, Isenburg J, Canfield MA, Rickard R, et al. Birth defects data from population-based birth defects surveillance programs in the United States, 2007 to 2011: Highlighting orofacial clefts. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol.* 2014;100(11):895–904.
21. Lowry RB, Johnson CY, Gagnon F, Little J. Segregation analysis of cleft lip with or without cleft palate in the First Nations (Amerindian) people of British Columbia and review of isolated cleft palate etiologies. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol.* 2009;85(6):568–73.
22. Fraser F. Thoughts on the etiology of clefts of the palate and lip. *Acta Genet Stat Med.* 1955;5:358–69.
23. Mossey PA, Davies JA, Little J. Prevention of orofacial clefts: Does pregnancy planning have a role? *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2007;44(3):244–50.

24. Chen XK, Wen SW, Fleming N, Yang Q, Walker MC. Teenage pregnancy and congenital anomalies: Which system is vulnerable? *Hum Reprod.* 2007;22(6):1730–5.
25. Honein MA, Rasmussen SA, Reefhuis J, Romitti PA, Lammer EJ, Sun L, et al. Clefts Linked references are available on JSTOR for this article : Maternal Smoking and Environmental Tobacco Smoke Exposure and the Risk of Orofacial Clefts. 2017;18(2):226–33.
26. Bille C, Olsen J, Vach W, Knudsen VK, Olsen SF, Rasmussen K, et al. Oral clefts and life style factors - A case-cohort study based on prospective Danish data. *Eur J Epidemiol.* 2007;22(3):173–81.
27. Shaw GM, Nelson V, Iovannisci DM, Finnell RH, Lammer EJ. Maternal occupational chemical exposures and biotransformation genotypes as risk factors for selected congenital anomalies. *Am J Epidemiol.* 2003;157(6):475–84.
28. Shaw GM, Wasserman CR, O'Malley CD, Lammer EJ, Finnell RH. Orofacial clefts and maternal anticonvulsant use. *Reprod Toxicol.* 1995;9(1):97–8.
29. Ács N, Bánhidly F, Puhó E, Czeizel AE. Maternal influenza during pregnancy and risk of congenital abnormalities in offspring. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol.* 2005;73(12):989–96.
30. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: Prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology.* 2000;62(6):385–92.
31. Vieira AR, Meira R, Modesto A, Murray JC. Contribute to Tooth Agenesis. 2004;723–7.
32. Brook AH. Multilevel complex interactions between genetic, epigenetic and environmental factors in the aetiology of anomalies of dental development. *Arch Oral Biol.* 2009;54(SUPPL. 1):3–17.
33. Kapadia H, Mues G, D'Souza R. Genes affecting tooth morphogenesis. *Orthod Craniofac Res.* 2007;10(4):237–44.
34. Townsend G, Hughes T, Luciano M, Bockmann M, Brook A. Genetic and

environmental influences on human dental variation: A critical evaluation of studies involving twins. *Arch Oral Biol.* 2009;54(SUPPL. 1):45–51.

35. Nieminen P. Genetic basis of Tooth agenesis. *J Exp Zool Part B Mol Dev Evol.* 2009;312(4):320–42.
36. Mostowska A, Kobiela A, Trzeciak WH. Molecular basis of non-syndromic tooth agenesis: mutations of MSX1 and PAX9 reflect their role in patterning human dentition. *Eur J Oral Sci.* 2003;111(20):365–70.
37. Larmour CJ, Mossey P a, Thind BS, Forgie AH, Stirrups DR. Hypodontia--a retrospective review of prevalence and etiology. Part I. *Quintessence Int.* 2005;36(4):263–70.
38. Mostowska A, Biedziak B, Zadurska M, Matuszewska-Trojan S, Jagodziński PP. WNT10A coding variants and maxillary lateral incisor agenesis with associated dental anomalies. *Eur J Oral Sci.* 2015;123(1):1–8.
39. Alves-Ferreira M, Pinho T, Sousa a, Sequeiros J, Lemos C, Alonso I. Identification of genetic risk factors for maxillary lateral incisor agenesis. *J Dent Res [Internet].* 2014;93(5):452–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24554542>
40. Vastardis H. The genetics of human tooth agenesis : New discoveries for. 2000;29–31.
41. Bartzela TN, Carels CEL, Bronkhorst EM, Jagtman AMK. Tooth agenesis patterns in unilateral cleft lip and palate in humans. *Arch Oral Biol [Internet].* 2013;58(6):596–602. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2012.12.007>
42. Lekkas C, Latief BS, Ter Rahe SPN, Kuijpers-Jagtman AM. The adult unoperated cleft patient: Absence of maxillary teeth outside the cleft area. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2000;37(1):17–20.
43. Polder BJ, Van't Hof MA, Van Der Linden FPGM, Kuijpers-Jagtman AM. A meta-analysis of the prevalence of dental agenesis of permanent teeth. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2004;32(3):217–26.
44. Fisher DM. Unilateral cleft lip repair: an anatomical subunit approximation technique. *Plast Reconstr Surg.* 2005;116(1):61–71.

45. Schroeder DC, Green LJ. Frequency of dental trait anomalies in cleft, sibling, and noncleft groups. *J Dent Res.* 1975;54(4):802–7.
46. Stahl F, Ph D, Grabowski R, Wigger K. Epidemiology of Hoffmeister's "Genetically Determined Predisposition to Disturbed Development of the Dentition" in Patients With Cleft Lip and Palate. 2002;
47. Bailleul-Forestier I, Molla M, Verloes A, Berdal A. The genetic basis of inherited anomalies of the teeth. Part 1: Clinical and molecular aspects of non-syndromic dental disorders. *Eur J Med Genet.* 2008;51(4):273–91.
48. Dewinter G, Quirynen M, Heidbuchel K, Verdonck A, Willems G, Carels C. Dental abnormalities, bone graft quality, and periodontal conditions in patients with unilateral cleft lip and palate at different phases of orthodontic treatment. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2003;40(4):343–50.
49. Ribeiro LL, das Neves LT, Costa B, Gomide MR. Dental development of permanent lateral incisor in complete unilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 2002;39(2):193–6.
50. Mahaney MC, Fujiwara TM, Morgan K. Dental agenesis in the Dariusleut Hutterite brethren: Comparisons to selected caucasoid population surveys. *Am J Phys Anthropol.* 1990;82(2):165–77.
51. Sá J, Araújo L, Guimarães L, Maranhão S, Lopes G, Medrado A, et al. Dental anomalies inside the cleft region in individuals with nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016;21(1):e48–52.
52. Camporesi M, Baccetti T, Marinelli A, Defraia E, Franchi L. Maxillary dental anomalies in children with cleft lip and palate: a controlled study. *Int J Paediatr Dent.* 2010;20:442–50.
53. Thesleff I. The Genetic Basis of Tooth Development and Dental Defects. *Am J Med Genet A.* 2006;143A(18):2106–12.
54. Werner SHE. Odontometrics of the permanent teeth in cleft lip and palate: systemic size reduction and amplified asymmetry. 1989. p. 36–41.
55. Akcam MO, Evirgen S, Uslu O, Memikoğlu UT. Dental anomalies in individuals with

cleft lip and/or palate. *Eur J Orthod.* 2010;32(2):207–13.

56. Leco Berrocal MI, Martín Morales JF, Martínez González JM. An observational study of the frequency of supernumerary teeth in a population of 2000 patients. *Med oral, Patol oral y cirug??a bucal.* 2007;12(2):134–8.
57. Larson M, Hellquist R, Jakobsson OP. Dental abnormalities and ectopic eruption in patients with isolated cleft palate. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* [Internet]. 1998;32(2):203–12. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L28274253%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1080/02844319850158831%5Cnhttp://sfxit.ugent.be/ugent?sid=EMBASE&issn=02844311&id=doi:10.1080%2F02844319850158831&atitle=Dental+abnormalities+and+ec>
58. Rajab LD, Hamdan MAM. Supernumerary teeth: Review of the literature and a survey of 152 cases. *Int J Paediatr Dent.* 2002;12(4):244–54.
59. Hall a, Onn a. The development of supernumerary teeth in the mandible in cases with a history of supernumeraries in the pre-maxillary region. *J Orthod* [Internet]. 2006;33(4):250–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17142331>
60. Subasioglu A, Savas S, Kucukyilmaz E, Kesim S, Yagci A, Dundar M. Genetic background of supernumerary teeth. *Eur J Dent.* 2015;9(1):153–8.
61. Waingade BM, Gawande P. Pindborg Tumor Arising in Association with an Impacted Supernumerary Tooth in the Anterior Maxilla. 2016;(June 2014).
62. Tsai THCSL. Distribution Patterns of Primary and Permanent Dentition in Children with Unilateral Complete Cleft Lip and Palate. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 1998;35(2):154–60.
63. TT W. Characteristics and distribution of dental anomalies in patients with cleft. *Chang Gung Med J.* 2011;34:306–14.
64. Jafarzadeh H, Azarpazhooh A, Mayhall JT. Taurodontism: A review of the condition and endodontic treatment challenges. *Int Endod J.* 2008;41(5):375–88.
65. Weckwerth GM, Santos CF, Brozoski DT, Centurion BS, Pagin O, Lauris JRP, et al. Taurodontism, root dilaceration, and tooth transposition: A radiographic study of a

population with nonsyndromic cleft lip and/or palate. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2016;53(4):404–12.

66. Rajendran R SB. *Shafer's Textbook of Oral Pathology*. 6th ed. 2009. 43 p.
67. Kückler EC, Risso PA, Costa M de C, Modesto A, Vieira AR. Studies of dental anomalies in a large group of school children. *Arch Oral Biol.* 2008;53(10):941–6.
68. Celikoglu M, Miloglu O, Oztek O. Investigation of tooth transposition in a non-syndromic Turkish anatolian population: Characteristic features and associated dental anomalies. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010;15(5):716–20.
69. Shapira Y, Kuftinec MM. Maxillary tooth transpositions: Characteristic features and accompanying dental anomalies. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2001;119(2):127–34.
70. Peck S, Peck L. Classification of maxillary tooth transpositions. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 1995;107(5):505–17.
71. Teresa D, Stefano M, Annalisa M, Enrico M, Vincenzo C, Giuseppe M. Orthodontic treatment of the transposition of a maxillary canine and a first premolar: a case report. *J Med Case Rep* [Internet]. 2015;9(1):48. Available from: <http://www.jmedicalcasereports.com/content/9/1/48>
72. Yilmaz HH, Türkkahraman H, Sayin MÖ. Prevalence of tooth transpositions and associated dental anomalies in a Turkish population. *Dentomaxillofac Radiol.* 2005;34(1):32–5.
73. Antonio F. Maxillary Canine — First Premolar Transposition. *Heal (San Fr.* 2007;77(1):18–20.
74. Juodzbals G, Daugela P. Mandibular third molar impaction: review of literature and a proposal of a classification. *J oral Maxillofac Res* [Internet]. 2013;4(2):1–11. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3886113&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
75. Becker A, Chaushu S. Etiology of maxillary canine impaction: A review. *Am J Orthod Dentofac Orthop* [Internet]. 2015;148(4):557–67. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajodo.2015.06.013>

76. Eslami N, Majidi MR, Aliakbarian M, Hasanzadeh N. Prevalence of dental anomalies in patients with cleft lip and palate. *J Craniofac Surg* [Internet]. 2013;24(5):1695–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24036756>
77. Pinho T, Maciel P, Pollmann C. Developmental disturbances associated with agenesis of the permanent maxillary lateral incisor. *Br Dent J* [Internet]. 2009;207(12):E25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bdj.2009.961>
78. Peck S, Peck L, Kataja M. Concomitant occurrence of canine malposition and tooth agenesis: Evidence of orofacial genetic fields. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2002;122(6):657–60.
79. Pinho T, Lemos C. Dental repercussions of maxillary lateral incisor agenesis. *Eur J Orthod*. 2012;34(6):698–703.
80. Wright J, Bosio JA, Chou JC, Jiang SS. Maxillary lateral incisor agenesis and its relationship to overall tooth size. *J Prosthet Dent* [Internet]. 2016;115(2):209–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prosdent.2015.07.010>
81. Celikoglu M, Kamak H, Yildirim H, Ceylan I. Investigation of the maxillary lateral incisor agenesis and associated dental anomalies in an orthodontic patient population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012;17(6):1068–73.
82. Gupta SK, Saxena P, Jain S, Jain D. Prevalence and distribution of selected developmental dental anomalies in an Indian population. *J Oral Sci*. 2011;53(2):231–8.
83. De Lima Pedro R, Faria MDB, De Costa MC, Vieira AR. Dental anomalies in children born with clefts: A case-control study. *Cleft Palate-Craniofacial J*. 2012;49(6):64–8.
84. Ribeiro LL, Das Neves LT, Costa B, Gomide MR. Dental anomalies of the permanent lateral incisors and prevalence of hypodontia outside the cleft area in complete unilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate-Craniofacial J*. 2003;40(2):172–5.
85. Dentino KM, Peck S, Garib DG. Is missing maxillary lateral incisor in complete cleft lip and palate a product of genetics or local environment? *Angle Orthod*. 2012;82(6):959–63.

86. Pegelow M, Alqadi N, Karsten ALA. The prevalence of various dental characteristics in the primary and mixed dentition in patients born with non-syndromic unilateral cleft lip with or without cleft palate. *Eur J Orthod*. 2012;34(5):561–70.
87. Uslu O, Akcam MO, Evirgen S, Cebeci I. Prevalence of dental anomalies in various malocclusions. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2009;135(3):328–35.